

TERAPIA ADJUNTIVA CON 25-HIDROXI VITAMINA D Y ARTÍCULOS DE LA MISMA

REFERENCIA CRUZADA A LA SOLICITUD RELACIONADA

5 Por la presente se reivindica el beneficio de prioridad bajo el 35 U.S.C. §120 de la Solicitud de Patente E.U.A. No 14/866,155 presentada el 25 de Septiembre de 2015. La Solicitud de Patente E.U.A. No. 14/866,155 es una continuación en parte de la Solicitud de Patente

10 Internacional No. PCT/EP2015/068219 presentada el 6 de agosto de 2015, que reivindica el beneficio de prioridad bajo el 35 U.S.C. §119(e) de la Solicitud Provisional de Patente de Estados Unidos de América de Número de Serie 62/034,604 presentada el 7 de Agosto de 2014. La descripción de cada

15 solicitud relacionada se incorpora aquí para referencia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los metabolitos de la Vitamina D conocidos como 25-hidroxi vitamina D₂ y 25-hidroxi vitamina D₃ (referidos en conjunto como "25-hidroxi vitamina D") son prohormonas derivadas de la

20 Vitamina D que contribuyen en el mantenimiento de los niveles adecuados de las hormonas derivadas de la Vitamina D, calcio y fósforo en el torrente sanguíneo. La prohormona 25-hidroxi vitamina D₂ es producida a partir de la Vitamina D₂ (ergocalciferol), y la 25-hidroxi vitamina D₃ (calcifediol) es

producida a partir de la Vitamina D₃ (colecalfiferol), principalmente por una o más enzimas localizadas en el hígado. Las dos prohormonas también pueden ser producidas fuera del hígado a partir de la Vitamina D₂ y la Vitamina D₃ (referidas en conjunto como "Vitamina D") en ciertas células, tales como enterocitos, las cuales contienen enzimas idénticas o similares a aquellas encontradas en el hígado.

Las prohormonas de la Vitamina D son adicionalmente metabolizadas en los riñones por la enzima 1 α -hidroxilasa CYP27B1 en hormonas potentes. La prohormona 25-hidroxi vitamina D₂ es metabolizada en una hormona conocida como 1 α ,25-dihidroxi vitamina D₂ (ercalcitriol); de modo similar, la 25-hidroxi vitamina D₃ es metabolizada en 1 α ,25-dihidroxi vitamina D₃ (calcitriol). La producción de estas hormonas a partir de las prohormonas también puede ocurrir fuera de los riñones en células que contienen la(s) enzima(s) requerida(s).

Las hormonas de la Vitamina D poseen funciones esenciales en la salud humana que son mediadas a través de los receptores intracelulares de la Vitamina D (VDR). Las hormonas derivadas de la Vitamina D participan en la regulación del crecimiento y la diferenciación celular, la secreción de la hormona paratiroidea (PTH) por las glándulas paratiroides, y la formación y metabolismo normal de los

huesos. En particular, las hormonas derivadas de la Vitamina D regulan los niveles sanguíneos de calcio a través del control de la absorción del calcio y el fósforo de la dieta por el intestino delgado, y la reabsorción del calcio a través de los riñones. Bajo condiciones normales, predominan las acciones de la Vitamina D sobre la estimulación de la absorción de calcio intestinal, de modo que el calcio de la dieta es la fuente principal de calcio sérico. Sin embargo, si el calcio de la dieta o la vitamina D es insuficiente, la glándula paratiroides incrementa la secreción de la PTH con la finalidad de reforzar la movilización de calcio a partir los huesos para mantener los niveles séricos de calcio. Niveles excesivos de la hormona, si son transitorios o prolongados, pueden llevar a niveles anormalmente elevados de calcio en la orina (hipercalciuria), calcio sanguíneo (hipercalcemia), y fósforo sanguíneo (hiperfosfatemia). Niveles insuficientes de la hormona pueden llevar al síndrome opuesto de niveles anormalmente bajos de calcio sanguíneo (hipocalcemia). Las hormonas de la Vitamina D también son requeridas para el funcionamiento normal de los sistemas músculo esquelético, inmunitario, y renina-angiotensina. Otras numerosas funciones para las hormonas de la Vitamina D están siendo propuestas y elucidadas, en base a la presencia documentada de VDR intracelulares en casi cada tejido humano.

Si no se trata, un suministro inadecuado de la Vitamina D puede provocar serios trastornos óseos, incluyendo raquitismo y osteomalacia, y puede contribuir en el desarrollo de muchos otros trastornos incluyendo la osteoporosis, fracturas no traumáticas de la columna vertebral y la cadera, obesidad, diabetes, debilidad muscular, deficiencias inmunitarias, hipertensión, psoriasis, y varios tipos de cáncer.

El Instituto de Medicina (*Institute of Medicine*, IOM) de la Academia Nacional de Ciencias (*National Academy of Sciences*) ha concluido que un Consumo Adecuado (*Adequate Intake*, AI) de Vitamina D para un individuo saludable está en el intervalo de 200 a 600 IU por día, dependiendo de la edad y el género del individuo (Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, *Dietary reference intakes: calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride*. Washington, DC: National Academy Press (1997), incorporado por referencia). El AI para la Vitamina D fue definido principalmente sobre la base de un nivel sérico suficiente de la 25-hidroxi vitamina D para la prevención de la osteomalacia o el raquitismo por deficiencia de la Vitamina D (o mayor o igual que 11 ng/mL). El IOM también estableció un Nivel de Consumo Tolerable Máximo (*Tolerable Upper Intake Level*, UL) para la Vitamina D de 2000 IU por

día, sobre la base de la evidencia de que dosis mayores están asociadas con un riesgo incrementado de hipercalciuria, hipercalcemia y las secuelas relacionadas, incluyendo arritmias cardíacas, convulsiones, y calcificación vascular generalizada y de otros tejidos blandos.

Los suplementos orales actualmente disponibles de la Vitamina D están lejos de ser considerados ideales para lograr y mantener niveles sanguíneos óptimos de la 25-hidroxi vitamina D. Estas preparaciones típicamente contienen de 400 IU a 5,000 IU de la Vitamina D₃ o 50,000 IU de la Vitamina D₂, y están formulados para una liberación rápida o inmediata en el tracto gastrointestinal. Cuando se administra en dosis crónicamente altas, como es a menudo requerido para la repleción de la Vitamina D, estos productos poseen limitaciones significativas y, a menudo, severas.

Las anormalidades del metabolismo y de la señalización de la Vitamina D existen en una amplia variedad de tumores (Krishnan et al., (2012). *Rheum Dis Clin North Am* 38, 161-178) y se cree que se deben a una expresión incrementada de la CYP24 (Luo et al., (2013) *J Steroid Biochem Mol Biol* 136, 252-257). Los pacientes con cáncer generalmente exhiben una insuficiencia de la vitamina D, por lo tanto, la resorción de calcio de las reservas de calcio en los huesos juega un papel dominante en la normalización de los niveles sanguíneos de

calcio. Sin considerar el tipo de cáncer, los niveles séricos bajos de la 25-hidroxi vitamina D y la activación reducida de los VDR se han asociado con una metástasis incrementada. La mortalidad por el cáncer usualmente es una consecuencia de la metástasis. Para ciertos tipos de cáncer, notablemente el cáncer de mama y el de próstata, la mayor parte de la carga del tumor en el momento de la muerte se ubica en los huesos. El impacto de la metástasis sobre el metabolismo óseo y la consecuente morbilidad es considerable y, dependiendo del origen del tumor principal, es osteolítico (por ejemplo, de mama, mieloma) u osteoblástico (por ejemplo, de próstata) en su naturaleza. Sin embargo, dado que la formación de los huesos y la resorción ósea están acopladas, las categorizaciones de "osteolítico" y "osteoblástico" corresponden al balance neto del metabolismo óseo asociado con las metástasis. Un número de factores liberados por los tumores pueden afectar el balance neto del metabolismo óseo, incluyendo el péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP), el factor de crecimiento transformante β (TGF- β), los factores de crecimiento insulínico (IGF), las proteínas morfogenéticas del hueso (BMP) y los factores de crecimiento derivados de las plaquetas (PDGF).

El PTHrP es producido por ciertos tipos de células cancerígenas, tales como el cáncer de mama, y puede activar

la resorción ósea neta a través de la estimulación de la producción del ligando para el activador del receptor de NFκB (RANKL) (Rabbani, S.A. (2000). *Int J Oncol* 16, 197-206.; Soyfoo et al. (2013). *Support Care Cancer* 21, 1415-1419). De modo similar a la PTH, el PTHrP puede ser regulado a través de la activación de la vía de señalización de la Vitamina D (Bhatia et al. (2009). *Mol Cancer Ther* 8, 1787-1798; El Abdaimi et al. (1999). *Cancer Res* 59, 3325-3328.). En consecuencia, se ha propuesto que el uso de la Vitamina D y sus análogos relacionados ayudan en el control de la hipercalcemia excesiva causada por la sobreexpresión del PTHrP en el cáncer de mama y en el de próstata (Richard et al. (2005) *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 15, 115-132.). Se cree que la mayoría de casos de hipercalcemia en los pacientes con cáncer están relacionados con la producción del PTHrP (Motellon et al. (2000) *Clin Chim Acta* 290, 189-197.). En algunos casos, la hipercalcemia de las malignidades se ha asociado con el uso de la Vitamina D o el calcifediol, y está relacionada con la expresión elevada del PTHrP. De modo similar a la PTH, la expresión del PTHrP puede incrementar la expresión de la CYP27B1, enzima renal responsable de la activación del calcifediol. Por lo tanto, un paciente con cáncer con insuficiencia de la vitamina D y niveles de PTHrP más altos que los normales podrían expresar potencialmente

niveles incrementados de la CYP27B1 no ocupada; un bolo súbito de calcifediol puede provocar un aumento repentino de la 1,25-dihidroxi vitamina D, y resultar potencialmente en episodios de hipercalcemia (Motellon et al 2000, *supra*; Sato et al. (1993). *Intern Med* 32, 886-890.), y una sobrerregulación adicional de la CYP24. Estos episodios de hipercalcemia, en contraste con aquellos causados por la estimulación del PTHrP de RANKL, se deben a una velocidad incrementada de la absorción intestinal del Ca.

La relación entre el progreso de las metástasis del tumor y el catabolismo de los huesos se determina en un largo alcance en el microambiente del tumor dentro de los huesos. En ciertos tipos de cáncer, tales como el cáncer de próstata, la formación de los huesos puede ser estimulada a través de TGF- β , IGF, PDGF y BMP, y estos factores juegan un papel importante en el establecimiento del microambiente óseo. Estos pacientes pueden sufrir de hipocalcemia, la cual es la reducción de los niveles séricos de calcio en la sangre. La hipocalcemia severa algunas veces es llamada síndrome del "hueso hambriento". De acuerdo con esto, el estado de la salud ósea puede ser un determinante importante del progreso del proceso metastásico, incluyendo la invasión de las células tumorales del hueso, la respuesta angiogénica, y la proliferación de las células tumorales, así como la

diferenciación de los precursores de las células óseas en osteoblastos y osteoclastos. Existe evidencia de que el estado de la vitamina D puede tener una influencia en cada uno de estos parámetros, sugiriendo que la suficiencia de la vitamina D puede ser esencial para minimizar el progreso de las metástasis de los huesos. Aunque numerosos estudios clínicos han intentado elevar los niveles de la Vitamina D para el tratamiento de varios tipos de cáncer, las terapias actualmente disponibles no elevan de un modo seguro los niveles de la 25-hidroxi vitamina D lo suficiente como para establecer el impacto que la 25-hidroxi vitamina D tiene sobre el crecimiento del tumor y la metástasis, o las morbidades asociadas.

Dado que la resorción ósea es una fisiopatología común de las metástasis de los huesos, sin considerar el tipo principal de tumor, los pacientes son típicamente tratados con agentes antirresortivos óseos, los cuales inhiben la resorción ósea dirigiéndose hacia los osteoclastos de los huesos con la finalidad de reducir su actividad osteolítica. Las terapias antirresortivas, también conocidas como agentes conservadores de los huesos, reducen el impacto de los incrementos relacionados con el cáncer en la resorción ósea. Los agentes antirresortivos pueden prevenir o retardar los eventos relacionados con el esqueleto (*skeletal related*

events, SRE). Los SRE son definidos como fracturas patológicas, radiación o cirugía de los huesos, y la compresión de la médula espinal, y se emplean para evaluar la eficacia clínica de los agentes antirresortivos dado que los SRE están asociados con un pronóstico y calidad de vida pobres. Dado que los agentes antirresortivos pueden ralentizar la pérdida ósea, también son prescritos para los pacientes con osteoporosis y otros trastornos de los huesos. Ejemplos de agentes antirresortivos incluyen a los bifosfonatos tales como el ácido zoledrónico, los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM), la calcitonina, el estrógeno, y los anticuerpos monoclonales tales como denosumab. El tratamiento con agentes antirresortivos también reduce la eficiencia de la resorción ósea estimulada por la PTH, de modo que los pacientes deben depender de la absorción intestinal de calcio para el mantenimiento de los niveles séricos de calcio.

Uno de los efectos secundarios inmediatos y más importantes de los agentes antirresortivos es la hipocalcemia. Otros agentes terapéuticos que pueden incrementar el riesgo de una hipocalcemia incluyen los agentes anticonvulsivantes, los corticosteroides, los agentes antihipercalcémicos, los agentes antimicrobianos, y las combinaciones de los mismos. El calcio sérico es crítico para

la función normal de los nervios y los músculos en el cuerpo, y los niveles séricos de calcio están estrechamente regulados dentro de límites cortos en los individuos saludables. La hipocalcemia puede ser una fuente significativa de morbilidad y mortalidad. La hipocalcemia severa, en la cual los niveles séricos de calcio están reducidos por debajo del límite inferior del normal, puede resultar en consecuencias amenazantes para la vida, incluyendo tetania muscular y paro cardíaco. Dicha hipocalcemia inducida por un tratamiento, también conocida como iatrogénica, puede ser seria, incluso fatal, y por lo tanto debe ser controlada.

Después de la administración del agente antirresortivo denosumab, se cree que la hipocalcemia resulta directamente de los efectos inhibitorios del denosumab sobre la actividad y los números de las células óseas osteoclásticas reabsorbentes de los huesos. Los estudios clínicos han sugerido niveles reducidos de calcio en la sangre tan rápido como un día después del inicio del tratamiento con denosumab. De modo similar, en un estudio reciente de pacientes con metástasis de los huesos tratados con el agente antirresortivo ácido zoledrónico, el 39% de los pacientes desarrollaron hipocalcemia (Zuradelli et al., (2009) *Oncologist* 14, 548-556). La hipocalcemia es una de las reacciones adversas más comunes que resultan en la

interrupción de la terapia con el ácido zoledrónico o el denosumab.

Otro ejemplo de un agente terapéutico que puede incrementar el riesgo de hipocalcemia es el agente antihipercalcemia cinacalcet (SENSIPAR, Amgen Inc., Thousand Oaks, CA). El cinacalcet activa los receptores sensibles al calcio en el cuerpo y reduce el calcio en el suero. Ver, por ejemplo, las Patente E.U.A. Nos. 6,001,884 y 6,211,244, incorporadas en la presente para referencia. El cinacalcet actualmente está indicado para tratar hiperparatiroidismo secundario en pacientes que tienen enfermedad renal crónica (CKD, por sus siglas en inglés) en diálisis (es decir, CKD de Fase 5) e hipercalcemia en pacientes con carcinoma paratiroide o hiperparatiroidismo primario. El cinacalcet puede causar reducciones importantes en el calcio en suero que puede llevar a hipocalcemia y/o convulsiones y está contraindicado para uso en pacientes quienes ya son hipocalcémicos y tampoco se indica para uso en pacientes CKD quienes no están en diálisis debido al riesgo incrementado de hipocalcemia. Se contempla que las composiciones y métodos usados en la presente puedan ser útiles en pacientes que tienen CKE Fase 5, o en otra modalidad en pacientes que tienen CKD Fase 4. Se contempla que las composiciones y métodos en la presente pueden ser útiles en pacientes que

tienen CKD y en diálisis, o en otra modalidad, pacientes no en diálisis.

El suplemento con la Vitamina D es por lo tanto recomendado para los pacientes en terapia antirresortiva. Los protocolos del tratamiento en los estudios clínicos publicados de dosis repetida para denosumab han demandado en general que los individuos tratados con denosumab reciban suplementos diarios de calcio (0.5 a 1.0 g o más) y por lo menos 400 a 800 IU de vitamina D (colecalfiferol y/o ergocalciferol) con la finalidad de prevenir la hipocalcemia. Las recomendaciones para los suplementos de calcio y vitamina D de los individuos tratados con denosumab han sido incluidos en el etiquetado aprobado por la FDA para el denosumab. Sin embargo, los suplementos orales actualmente de la vitamina D no son óptimos para el incremento y el mantenimiento de los niveles séricos de la 25-hidroxi vitamina D o la 1,25-dihidroxi vitamina D a los niveles deseables. La escasez de suplementos actualmente disponibles de la vitamina D en la mitigación completa de la hipocalcemia en los individuos tratados con denosumab es resaltado por un Aviso actual de Health Canada, el cual remarca que los casos posteriores a la comercialización de hipocalcemia sintomática severa han ocurrido en individuos tratados con denosumab en una tasa estimada de 1 a 2%, incluyendo algunos casos que fueron

fatales.

Otro efecto secundario de los agentes antirresortivos y otros agentes que incrementan el riesgo de una hipocalcemia es el hiperparatiroidismo secundario (SHPT). Las reducciones en el calcio sérico pueden resultar en una producción incrementada de la PTH. Los niveles elevados de la PTH son comunes en pacientes que siguen un tratamiento con agentes antirresortivos, indicando un requerimiento incrementado de la vitamina D. La regulación del calcio sanguíneo requiere de la producción adecuada de calcitriol, el cual estimula la absorción intestinal del calcio de la dieta y la reabsorción del calcio por los riñones. El calcitriol, junto con la PTH elevada, también moviliza el calcio de los huesos. La producción adecuada de calcitriol requiere de un suministro suficiente del precursor, calcifediol, y el primer signo de la producción inadecuada de calcitriol es un incremento de la PTH plasmática. La PTH estimula la expresión de la CYP27B1 en los riñones y, de ese modo, incrementa la conversión de calcifediol en calcitriol. Cuando los niveles séricos de calcitriol son restaurados a niveles adecuados, se reduce la secreción de la PTH. Si los niveles séricos de calcitriol no pueden ser corregidos, como en el caso de una escasez en el suministro de calcifediol (es decir, insuficiencia de la vitamina D), la PTH plasmática se mantiene elevada causando

una movilización continua del calcio desde los huesos. Un estudio reciente (Berruti et al. (2012) *Oncologist* 17, 645-652) reportó que del 82% al 90% de los individuos con cáncer de próstata metastásico a los huesos, y que recibieron ácido zoledrónico, mostraron niveles elevados de la PTH, en comparación con un 17% de los pacientes que recibieron placebo. Los niveles elevados de la PTH fueron asociados negativamente con la supervivencia. La prevalencia y la persistencia del SHPT en pacientes con terapias antirresortivas incluso suplementados con Vitamina D y calcio indica que los regímenes apropiados de suplementación aún no han sido claramente definidos para esta población de pacientes, y la eficacia de los agentes antirresortivos puede estar limitada incluso por una hipocalcemia moderada y/o SHPT.

Claramente, un enfoque alternativo para la suplementación actualmente disponible de la Vitamina D es necesaria en los pacientes con cáncer y en los pacientes tratados con un agente que incrementa el riesgo de hipocalcemia.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a la terapia con la 25-hidroxi vitamina D como una terapia adjuntiva y/o para el tratamiento del cáncer en un paciente.

En un aspecto, un método para el tratamiento o la prevención de la hipocalcemia iatrogénica y/o el hiperparatiroidismo secundario en un paciente tratado con un agente que incrementa el riesgo de hipocalcemia comprende la
5 administración de una cantidad efectiva de 25-hidroxi vitamina D al paciente, administrar una formulación farmacéutica que comprende (a) una primera región que comprende un compuesto de 25-hidroxi vitamina D y (b) una segunda región que comprende un agente que incrementa el
10 riesgo de hipocalcemia, opcionalmente cinacalcet o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrita en la presente.

En otro aspecto, un método para el incremento de la densidad mineral ósea en un paciente tratado con un agente
15 que incrementa el riesgo de una hipocalcemia comprende la administración de una cantidad efectiva de 25-hidroxi vitamina D al paciente.

En otro aspecto, un método para la disminución de los niveles sanguíneos de un marcador de la resorción ósea en un
20 paciente tratado con un agente que incrementa el riesgo de una hipocalcemia comprende la administración de una cantidad efectiva de la 25-hidroxi vitamina D al paciente. En otro aspecto, un método para el tratamiento del dolor óseo en un paciente tratado con un agente que incrementa el riesgo de

una hipocalcemia comprende la administración de una cantidad efectiva de la 25-hidroxi vitamina D al paciente.

En otro aspecto, un método para el incremento del tiempo para el primer evento relacionado con el esqueleto posterior al tratamiento en un paciente tratado con un agente que incrementa el riesgo de una hipocalcemia comprende la administración de una cantidad efectiva de 25-hidroxi vitamina D al paciente. En otro aspecto, un método para el tratamiento de un paciente tratado con un agente que incrementa el riesgo de una hipocalcemia comprende la administración de una cantidad efectiva de la 25-hidroxi vitamina D al paciente para restaurar con seguridad y de modo efectivo los niveles sanguíneos de la 25-hidroxi vitamina D a por lo menos 30 ng/mL y para mantener los niveles sanguíneos de la 25-hidroxi vitamina D en dichos niveles óptimos.

En cualquiera de los métodos aquí revelados, el agente que incrementa el riesgo de una hipocalcemia, de modo opcional, es seleccionado del grupo que consiste de un agente antirresortivo, un agente anticonvulsivo, un corticosteroide, un agente antihipercalcémico, un agente antimicrobiano, y las combinaciones de los mismos. En un aspecto, el agente que incrementa el riesgo de una hipocalcemia es un agente antirresortivo, de modo opcional, seleccionado a partir del grupo que consiste de los bifosfonatos (por ejemplo, ácido

zoledrónico, alendronato, risedronato, ibandronato, etidronato, y pamidronato), los moduladores selectivos del receptor de estrógenos (por ejemplo, raloxifeno), la calcitonina, las hormonas (por ejemplo, estrógeno), y los anticuerpos monoclonales (por ejemplo, denosumab). En otro aspecto, el agente que incrementa el riesgo de hipocalcemia es un agente antihipercalcemia, por ejemplo, cinacalcet.

En un aspecto, un método para tratar el hiperparatiroidismo secundario en la enfermedad renal crónica en un paciente en diálisis comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de 25-hidroxi vitamina D por liberación modificada y una dosis efectiva de cinacalcet o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad de menos de aproximadamente 360 mg diarios, donde dicha cantidad efectiva de cinacalcet o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es una dosis reducida en comparación con la dosis efectiva de cinacalcet o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en ausencia de dicha administración de 25-hidroxi vitamina D.

En otro aspecto, un método para tratar la hipercalcemia en un paciente con carcinoma paratiroideo comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de 25-hidroxi vitamina D por liberación modificada y una dosis efectiva de cinacalcet o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad menor de aproximadamente 360 mg diarios, en donde dicha cantidad eficaz de cinacalcet o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es una dosis reducida en comparación con la dosis efectiva de cinacalcet o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en ausencia de dicha administración de 25-hidroxivitamina D.

Todavía en otro aspecto, un método para tratar la hipercalcemia severa en un paciente con hiperparatiroidismo primario quien no puede someterse a la paratiroidectomía comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de 25-hidroxivitamina D por liberación modificada y una dosis efectiva de cinacalcet o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad de menos de aproximadamente 360 mg diarios, en donde dicha cantidad efectiva de cinacalcet o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es una dosis reducida en comparación con la dosis efectiva de cinacalcet o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en ausencia de dicha administración de 25-hidroxivitamina D.

En otro aspecto, un método para la disminución de los niveles séricos elevados de la hormona paratiroidea en un paciente que tiene una metástasis en los huesos y está siendo tratado con un agente antirresortivo comprende la

administración de una cantidad efectiva de la 25-hidroxi vitamina D. En otro aspecto, un método para la estabilización de los niveles séricos de calcio en un paciente que tiene una metástasis en los huesos y está siendo tratado con un agente antirresortivo comprende la administración de una cantidad efectiva de la 25-hidroxi vitamina D. En otro aspecto adicional, un método para el tratamiento del síndrome de huesos hambrientos comprende la administración de una cantidad efectiva de la 25-hidroxi vitamina D a un paciente en necesidad de la misma.

En cualquiera de los métodos de la presente invención, el paciente, de modo opcional, tiene osteoporosis y/o cáncer. En un aspecto, un método para el manejo de la hipocalcemia iatrogénica y el hiperparatiroidismo secundario en un paciente con una metástasis en los huesos tratado con un agente antirresortivo comprende la administración de una cantidad efectiva de la 25-hidroxi vitamina D para prevenir o revertir la hipocalcemia iatrogénica y la reducción del nivel sérico de la hormona paratiroidea del paciente. En otro aspecto, un método para la mitigación del progreso del cáncer y/o un evento relacionado con el esqueleto en un paciente con un tumor en los huesos, de modo opcional, una metástasis en los huesos a partir de un tumor sólido, comprende el tratamiento del paciente con (a) un agente anticancerígeno;

(b) un agente antirresortivo; y (c) un compuesto derivado de la 25-hidroxi vitamina D, en donde la combinación de (a), (b), y (c) es efectiva en la ralentización del crecimiento del tumor y/o la metástasis y/o el incremento para el tiempo del primer evento relacionado con el esqueleto posterior al tratamiento. En otro aspecto adicional, un método para el tratamiento de un paciente que tiene cáncer y una metástasis en los huesos comprende la administración de (a) un tratamiento profiláctico y continuo con una cantidad efectiva de la 25-hidroxi vitamina D para la estabilización de los niveles de la 25-hidroxi vitamina D y los niveles de calcio en el paciente sin causar o exacerbar la hipercalcemia; seguido por (b) un tratamiento con un agente conocido por incrementar el riesgo de una hipocalcemia iatrogénica, en donde el tratamiento en el paso (a) previene y/o trata la hipocalcemia iatrogénica en el paciente.

En otro aspecto, un método para la mitigación del progreso del cáncer en los huesos en un paciente comprende la administración de una cantidad efectiva de la 25-hidroxi vitamina D. En otro aspecto, un método para la inhibición de la proliferación y la migración de las células cancerígenas comprende la administración de una cantidad efectiva de la 25-hidroxi vitamina D a un paciente en necesidad de la misma. En otro aspecto, un método para el tratamiento del cáncer en

un paciente comprende la administración al paciente de una cantidad efectiva de una combinación de la 25-hidroxi vitamina D y de un agente anticancerígeno. En cualquiera de los métodos precedentes, el paciente, de modo opcional, tiene un cáncer seleccionado del grupo que consiste de cáncer de huesos, cáncer de la vejiga, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer endometrial, cáncer de riñones, leucemia, cáncer de pulmón, linfoma, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de piel, cáncer de tiroides, y las formas metastásicas de los mismos.

La presente invención también se refiere al uso de la 25-hidroxi vitamina D, de modo opcional, en una formulación de liberación modificada, como una terapia adjuntiva para el tratamiento de la hipocalcemia en un paciente en necesidad de la misma. En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica, la cual comprende (a) la 25-hidroxi vitamina D y (b) un agente que incrementa el riesgo de una hipocalcemia y/o un agente anticancerígeno. En otro aspecto, la invención proporciona un kit, el cual comprende (a) la 25-hidroxi vitamina D; (b) un agente que incrementa el riesgo de una hipocalcemia y/o un agente anticancerígeno. En un aspecto, la descripción proporciona una formulación farmacéutica para administración oral que comprende (a) un compuesto de 25-hidroxivitamina D y (b) un agente que aumenta

el riesgo de hipocalcemia, opcionalmente cinacalcet o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Por ejemplo, en una modalidad, la formulación farmacéutica comprende una primera región que comprende un compuesto de 25-hidroxi vitamina D y una segunda región que comprende un agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia, opcionalmente cinacalcet o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la descripción proporciona un kit que comprende (a) 25-hidroxi vitamina D; (b) un agente que incrementa el riesgo de hipocalcemia y/o un agente anticancerígeno; y (c) instrucciones para co-administrar cantidades efectivas de (a) y (b) a un paciente que necesita del mismo.

En otro aspecto, un método de acuerdo con la presente invención comprende la administración de la 25-hidroxi vitamina D en una formulación de liberación modificada, de modo opcional, una formulación oral de liberación modificada. En otro aspecto, la 25-hidroxi vitamina D es administrada en una formulación intravenosa estéril. En varios aspectos, la 25-hidroxi vitamina D puede ser seleccionada a partir del grupo que consiste de la 25-hidroxi vitamina D₂, la 25-hidroxi vitamina D₃, la 25-hidroxi vitamina D₄, la 25-hidroxi vitamina D₅, la 25-hidroxi vitamina D₇, y las combinaciones de las mismas. En otro aspecto, un método o formulación

farmacéutica de acuerdo con la presente descripción comprende cinacalcet o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una formulación de liberación inmediata, opcionalmente una formulación oral de disolución rápida.

5 Para las composiciones y los métodos descritos aquí, se contemplan características opcionales, incluyendo, pero no limitándose, a componentes, intervalos composicionales de los mismos, sustituyentes, condiciones, y pasos, para ser seleccionados a partir de los varios aspectos, modalidades, y
10 ejemplos proporcionados aquí.

Aspectos y ventajas adicionales serán aparentes para aquellos normalmente versados en la materia a partir de una revisión de la siguiente descripción detallada, tomada en conjunto con los gráficos. Mientras que las composiciones y
15 los métodos son susceptibles de modalidades en varias formas, la descripción en lo sucesivo incluye modalidades específicas con el entendimiento de que la revelación es ilustrativa y no se pretende limitar la invención a las modalidades específicas descritas aquí.

20 **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a una terapia con la 25-hidroxi vitamina D como una terapia adjuntiva y en el tratamiento del cáncer. En varias modalidades, la invención proporciona métodos para la dosificación de un individuo que

está recibiendo un tratamiento con un agente que incrementa el riesgo de una hipocalcemia y/o un agente anticancerígeno con una cantidad efectiva de la 25-hidroxi vitamina D, de modo opcional, como una formulación oral de liberación modificada o administrada de forma intravenosa. La administración de la 25-hidroxi vitamina a un paciente de acuerdo con la presente invención logra efectivamente uno o más de lo siguiente: (a) trata o previene la hipocalcemia, por ejemplo, la hipocalcemia iatrogénica; (2) trata o previene el hiperparatiroidismo secundario; (3) incrementa la densidad mineral ósea; (4) reduce el nivel sanguíneo de un marcador de la resorción ósea; (5) reduce el dolor de los huesos; (6) incrementa el tiempo para el primer evento relacionado con el esqueleto posterior al tratamiento; (6) restaura con seguridad los niveles sanguíneos de la 25-hidroxi vitamina D a niveles óptimos (definidos para los seres humanos como mayores que 30 ng/mL) y mantiene los niveles sanguíneos de la 25-hidroxi vitamina D a dichos niveles óptimos sin causar hipocalcemia o hipercalcemia; (7) reduce los niveles séricos elevados de la hormona paratiroidea; (8) estabiliza los niveles séricos del calcio; (9) trata el síndrome de los huesos hambrientos; (10) controla la hipocalcemia iatrogénica y el hiperparatiroidismo secundario en un paciente con un tumor en los huesos; (11)

mitiga el progreso del cáncer, esto es, a través de la inhibición de la proliferación y/o la migración de las células cancerígenas; (12) restaura o mantiene los niveles séricos del calcio a por lo menos 8.0 mg/dL, de modo opcional, por lo menos 8.3 mg/dL o 8.5 mg/dL, además, de modo opcional, hasta 11.6 mg/dL, por ejemplo en un intervalo de 8.3 mg/dL y 11.6 mg/dL, corregido para la albúmina sérica; (13) incrementa con seguridad los niveles séricos de la 1,25-dihidroxi vitamina D, de modo opcional, a por lo menos 50 pg/mL; (14) logra o mantiene niveles séricos seguros de fósforo y previene o trata la hipofosfatemia; (15) tiene un efecto positivo sobre el nivel sérico de un marcador de la formación ósea; y/o (16) mantiene o reduce la carga de los tumores; y/o (17) trata la hipercalcemia, por ejemplo, en un paciente con carcinoma paratiroideo o hiperparatiroidismo primario, opcionalmente un paciente que no puede someterse a paratiroidectomía.

La presente invención también se refiere al uso de la 25-hidroxi vitamina D como una terapia adjuntiva en el tratamiento de la hipocalcemia, y composiciones y kits que comprenden (a) la 25-hidroxi vitamina D y (b) un agente que causa hipocalcemia y/o un agente anticancerígeno.

Los métodos, las composiciones, y los kits de la presente invención están contemplados para incluir

modalidades que incluyen cualquier combinación de uno o más de los elementos, características, y pasos opcionales adicionales también descritos abajo, a menos que se establezca de otro modo.

5 En jurisdicciones que prohíben la patente de métodos que son practicados en el cuerpo humano, el significado de "administrar" una composición a un ser humano debe estar restringido a prescribir una sustancia controlada que un ser humano se auto-administrará a través de cualquier técnica
10 (por ejemplo, por vía oral, inhalación, aplicación tópica, inyección, inserción, etc.). La intención es alcanzar la interpretación razonable más amplia concordante con las leyes o las reglamentaciones que definen la materia sujeta de patente. En jurisdicciones que no prohíben la patente de
15 métodos que son practicados en el cuerpo humano, "administrar" composiciones incluye los métodos practicados en el cuerpo humano y también las actividades precedentes.

 Como se emplean en este documento, las siguientes definiciones pueden ser útiles para ayudar al profesional
20 versado en la materia a entender la presente invención:

 Como se emplea en este documento, el término "(que) comprende(n)" indica la inclusión potencial de otros agentes, elementos, pasos, o características, además de aquellas especificadas.

Como se emplea en este documento, el término "25-hidroxi vitamina D" se refiere a una o más de la 25-hidroxi vitamina D₂, la 25-hidroxi vitamina D₃, la 25-hidroxi vitamina D₄, la 25-hidroxi vitamina D₅, la 25-hidroxi vitamina D₇, análogos de las precedentes, y las combinaciones de las mismas. Específicamente se contempla que, en cualquier modalidad descrita aquí, la 25-hidroxi vitamina D puede incluir la 25-hidroxi vitamina D₃, la 25-hidroxi vitamina D₂, o una combinación de la 25-hidroxi vitamina D₃ y la 25-hidroxi vitamina D₂. Por ejemplo, específicamente se contempla que, en cualquier modalidad descrita aquí, la 25-hidroxi vitamina D puede incluir a la 25-hidroxi vitamina D₃. Los niveles séricos totales de la 25-hidroxi vitamina D se refieren al total de todas de cada una de las formas de la 25-hidroxi vitamina D medidas a través de ensayos, a menos que se haga referencia a una forma en particular de la 25-hidroxi vitamina D.

Como se emplea en este documento, el término "1,25-dihidroxi vitamina D" se refiere a una o más de la 1,25-dihidroxi vitamina D₂, la 1,25-dihidroxi vitamina D₃, la 1,25-dihidroxi vitamina D₄, la 1,25-dihidroxi vitamina D₅, la 1,25-dihidroxi vitamina D₇, análogos de las precedentes, y las combinaciones de las mismas. Por ejemplo, la 1,25-dihidroxi vitamina D puede incluir a la 1,25-dihidroxi vitamina D₂, la

1,25-dihidroxi vitamina D₃, o una combinación de la 1,25-dihidroxi vitamina D₂ y la 1,25-dihidroxi vitamina D₃. La 1,25-dihidroxi vitamina D sérica total será entendida como referida al total de cada una de las formas de la 1,25-dihidroxi vitamina D a través de ensayos, a menos que se haga una referencia a una forma de la 1,25-dihidroxi vitamina D en particular.

Como se usa en el presente documento, el término "cinacalcet" se refiere al compuesto N-[1-(R)-(-)-(1-naftil)etil]-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1-aminopropano (C₂₂H₂₂F₃N) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que incluye, pero no se limita a, una sal de cinacalcet que comprende uno cualquiera o más de acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, etanosulfonato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactato, maleato, mandelato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 2-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, tosilato, mesilato y undecanoato, por ejemplo, cinacalcet HCl. El cinacalcet o sal

farmacéuticamente aceptable del mismo puede estar en cualquier forma, incluyendo, por ejemplo, sólidos amorfos y/o sólidos cristalinos, que incluyen polimorfos, pseudopolimorfos y combinaciones de los mismos.

5 Como se emplea en este documento, el término "terapia adjuntiva" se refiere a la administración de la 25-hidroxi vitamina D a un paciente que está (a) recibiendo actualmente; (b) ha recibido de forma previa; o (c) recibirá, un tratamiento con un agente terapéutico que no es la 25-hidroxi
10 vitamina D. En un aspecto, la terapia adjuntiva se refiere a la administración de la 25-hidroxi vitamina D a un paciente antes de la administración con el agente terapéutico que no es la 25-hidroxi vitamina D. En otro aspecto, la terapia adjuntiva se refiere a la administración de la 25-hidroxi
15 vitamina D a un paciente simultáneamente con la administración con el agente terapéutico que no es la 25-hidroxi vitamina D. En otro aspecto, la terapia adjuntiva se refiere a la administración de la 25-hidroxi vitamina D a un paciente después de la administración con el agente
20 terapéutico que no es la 25-hidroxi vitamina D. El agente terapéutico que no es la 25-hidroxi vitamina D es, de modo opcional, un agente que incrementa el riesgo de una hipocalcemia, tal como cinacalcet, o un agente anticancerígeno.

Como se emplea en este documento, el término "agente antirresortivo" se refiere a un compuesto que inhibe la resorción ósea, es decir, un agente "conservador de los huesos". Ejemplos de agentes antirresortivos incluyen, pero
5 no están limitados a, los bifosfonatos (por ejemplo, ácido zoledrónico, alendronato, risedronato, ibandronato, etidronato, y pamidronato), los moduladores selectivos del receptor de estrógenos (por ejemplo, raloxifeno), la calcitonina, las hormonas (por ejemplo, estrógeno), y los
10 anticuerpos monoclonales (por ejemplo, denosumab).

Como se emplea en este documento, el término "coadministrar" se refiere a la administración de un agente que incrementa el riesgo de una hipocalcemia o un agente anticancerígeno y la 25-hidroxi vitamina D a un individuo en
15 una manera que permite a los agentes ejercer sus respectivos efectos farmacológicos durante un período de superposición de tiempo y es una forma de terapia adjuntiva. El agente coadministrado y la 25-hidroxi vitamina D pueden ser administrados a través de la misma o diferentes rutas, y en
20 la misma o diferentes composiciones. El agente coadministrado y la 25-hidroxi vitamina D pueden ser administrados al mismo tiempo, o en momentos diferentes durante el curso de un tratamiento (por ejemplo, en días alternantes o a diferentes momentos en el mismo día). Por ejemplo, se contempla que la

coadministración puede incluir la administración tanto de un agente antirresortivo como de un compuesto derivado de la 25-hidroxi vitamina D dentro de los seis meses o menos entre ellos, o dentro de los tres meses o menos entre ellos, o dentro del mes o menos entre ellos, o dentro de las dos semanas o menos entre ellos, o dentro de la semana o menos entre ellos, o dentro de los dos días o menos entre ellos, o en el mismo día. Un tratamiento con el agente que incrementa el riesgo de una hipocalcemia o un agente anticancerígeno puede incluir un intervalo de dosis relativamente mayor, por ejemplo, cada seis meses, mientras que el tratamiento con la 25-hidroxi vitamina D puede darse en un intervalo menor, por ejemplo, diariamente.

Como se usa en el presente documento, el término "región" en una formulación farmacéutica se refiere a una porción de la formulación farmacéutica que es físicamente distinta de otra porción de la formulación farmacéutica, por ejemplo, separada por una o más cubiertas de cápsulas o contenida dentro de cámaras distintas. Alternativamente o además, el término "región" se refiere a una porción de la formulación farmacéutica con una composición que difiere de una porción adyacente de la formulación farmacéutica, por ejemplo, diferentes capas de recubrimiento o partículas discretas tales como nonpareils (grajeas de colores) o

nanopartículas de una composición mezclada con una segunda composición.

Como se emplea en este documento, el término "sustancialmente constante" con respecto al nivel sérico o sanguíneo de la 25-hidroxi vitamina D significa que el perfil de liberación de cualquier formulación administrada como se detalla aquí no debe incluir incrementos transitorios en los niveles séricos o sanguíneos totales de la 25-hidroxi vitamina D₃ o la 25-hidroxi vitamina D₂ de más de aproximadamente 3 ng/mL después de la administración de una dosis unitaria.

Como se emplea en este documento, el término "liberación modificada" se refiere a cualquier modificación de la liberación a partir de un perfil de liberación inmediato y puede incluir características de liberación controlada o sostenida y/o liberación retardada. Como se emplea en este documento, los términos "liberación controlada" y el término "liberación sostenida" son usados de modo intercambiable y se refieren a la liberación de la 25-hidroxi vitamina D administrada de una composición por un período extendido de tiempo, por ejemplo, de 4 a 24 horas o incluso mayor.

Como se usa en este documento, el término "liberación rápida" o "disolución rápida" se refiere a la liberación de más de 50% de un agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia

de una formulación farmacéutica dentro de los primeros 30 minutos después de que la formulación se administró a un paciente.

Como se emplea en este documento, el término "toxicidad por la Vitamina D" se refiere a los efectos secundarios asociados con la administración excesiva de la 25-hidroxi vitamina D y niveles sanguíneos excesivamente elevados de la 25-hidroxi vitamina D, incluyendo, pero no limitados a, náuseas, vómitos, poliuria, hipercalciuria, hipercalcemia e hiperfosfatemia.

Como se emplea en este documento, el término "hipocalcemia" se refiere a una condición en donde un paciente tiene niveles séricos de calcio corregidos por debajo de aproximadamente 8.3 mg/dL o por debajo de aproximadamente 8.5 mg/dL. La hipocalcemia severa se refiere a una condición en donde el paciente tiene un nivel sérico de calcio corregido por debajo de aproximadamente 7 mg/dL. Los niveles séricos de calcio corregidos normales y seguros para un humano están en un intervalo de aproximadamente 8.3 a aproximadamente 11.6 mg/dL. Los niveles séricos de calcio corregidos se refieren a valores corregidos para la albumina sérica menores que 4.0 g/dL. El término "hipocalcemia iatrogénica" se refiere a la hipocalcemia que ocurre después del tratamiento con un agente terapéutico, es decir, un

agente que incrementa el riesgo de una hipocalcemia. Ejemplos de agentes que incrementan el riesgo de hipocalcemia incluyen, pero no están limitados a, los agentes antirresortivos, los agentes anticonvulsivantes, los corticosteroides, los agentes antihipercalcémicos, los
5 agentes antimicrobianos, y las combinaciones de los mismos.

Como se emplea en este documento, el término "hipercalcemia" se refiere a una condición en un paciente en donde el paciente tiene niveles séricos de calcio corregidos
10 por encima de aproximadamente 11.6 mg/dL.

Como se emplea en este documento, el término "hipofosfatemia" se refiere a una condición en donde un paciente tiene un nivel sérico de fósforo por debajo de aproximadamente 2.5 mg/dL. Los valores normales y seguros
15 para el fósforo sérico en un humano están en un intervalo de aproximadamente 2.5 mg/dL a aproximadamente 4.5 mg/dL.

Como se emplea en este documento, el término "hiperfosfatemia" se refiere a una condición en un paciente en donde el paciente tiene niveles séricos de fósforo por
20 encima de aproximadamente 4.5 mg/dL.

Como se emplea en este documento, el término "suprafisiológicas" en referencia a las concentraciones intraluminales, intracelulares y/o sanguíneas de la 25-hidroxi vitamina D se refiere a una concentración combinada

de las formas de la 25-hidroxi vitamina D durante un período de 24 horas posterior a la dosis, la cual es más que 5 ng/mL más alta que los niveles generalmente estables observados en el tratamiento del período de las 24 horas precedentes a través de mediciones de laboratorio. "Suprafisiológico" en referencia a las concentraciones intraluminales, intracelulares y/o sanguíneas de la 1,25-dihidroxi vitamina D se refiere a una concentración combinada de las formas de la 1,25-dihidroxi vitamina D más que 5 pg/mL más alta que los niveles generalmente estables observados en el tratamiento del período de las 24 horas precedentes a través de mediciones de laboratorio.

Como se emplea en este documento, el término "insuficiencia y deficiencia de la Vitamina D" generalmente es definido en humanos como un nivel sérico de la 25-hidroxi vitamina D por debajo de los 30 ng/mL (National Kidney Foundation guidelines, NKF, *Am. J. Kidney Dis.* 42:S1-S202 (2003), incorporado aquí por referencia).

Como se usa en el presente documento, el término "forma granular" se refiere a una mezcla de partículas sólidas que tienen un tamaño de partícula en el 50° percentil de una distribución de tamaño de partícula de la mezcla (gránulo D₅₀) en un intervalo de aproximadamente 50 µm a aproximadamente 150 µm, por ejemplo, aproximadamente 50 µm, aproximadamente

60 μm , aproximadamente 70 μm , aproximadamente 80 μm ,
aproximadamente 90 μm , aproximadamente 100 μm ,
aproximadamente 110 μm , aproximadamente 120 μm ,
aproximadamente 130 μm , aproximadamente 140 μm , o
5 aproximadamente 150 μm . El gránulo D50 puede determinarse
usando métodos conocidos en la técnica, tales como el
análisis por tamizado, por ejemplo, como se describe en la
patente de los Estados Unidos No. 7,829,595.

Como se usa en este documento, el término "nonpareil" se
10 refiere a una partícula sólida que tiene, por ejemplo, una
forma esférica, esferoidal, cúbica o cuboidal hecha de un
material farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, azúcar y/o
almidón, que tiene un tamaño de partícula en un intervalo de
10 μm a 1000 μm .

15 Es específicamente entendido que cualquier valor
numérico expresado aquí incluye todos los valores desde el
valor más bajo hasta el valor más alto, es decir, todas las
posibles combinaciones de valores numéricos entre el valor
más bajo y el valor más alto enumerados van a ser
20 considerados para ser establecidos de modo expreso en esta
solicitud. Por ejemplo, si un intervalo de concentración o un
intervalo de efecto benéfico es establecido como del 1% al
50%, se entiende que valores tales como del 2% al 40%, del
10% al 30%, o del 1% al 3%, etc., están expresamente

enumerados en esta descripción. Estos solo son ejemplos de lo que está específicamente previsto.

En un aspecto, la presente invención proporciona métodos de terapia adjuntiva usando la 25-hidroxi vitamina D en
5 pacientes tratados con un agente que incrementa el riesgo de una hipocalcemia y/o un agente anticancerígeno. Los métodos revelados proporcionan beneficios inesperados duales con la administración regular continua en un período prolongado de tiempo de efectividad no superada en la restauración de los
10 niveles sanguíneos de la 25-hidroxi vitamina D a niveles óptimos y seguridad no superada en relación a formulaciones actualmente disponibles de la Vitamina D o la 25-hidroxi vitamina D. Los métodos de la presente invención pueden incluir proporcionar una liberación gradual, sostenida y
15 directa de una cantidad efectiva de la 25-hidroxi vitamina D, preferencialmente a DBP circulante (más que para los quilomicrones), de modo que los picos máximos de la concentración de 25-hidroxi vitamina D en sangre, intraluminal e intracelular, y el catabolismo no deseado
20 relacionado, son mitigados o eliminados. La administración de la 25-hidroxi vitamina D de acuerdo con la presente invención refuerza la absorción intestinal de calcio y reduce la resorción ósea mediada por la PTH. Esto reduce la probabilidad de eventos hipocalcémicos, y al mismo tiempo,

reduce la expresión de la PTH, mitigando de ese modo el impacto metastásico sobre la resorción ósea. La elevación de los niveles de la 25-hidroxi vitamina en los pacientes como se describe aquí puede estabilizar los niveles séricos de calcio y tener un impacto sobre el microambiente de los huesos, el progreso del cáncer, y los eventos relacionados con el esqueleto.

La terapia adjuntiva que comprende la 25-hidroxi vitamina D de acuerdo con la presente invención mejora la eficacia de un agente coadministrado que incrementa el riesgo de una hipocalcemia (por ejemplo, un agente antirresortivo) a través de una o más medidas. En una modalidad, la coadministración de un agente que incrementa el riesgo de una hipocalcemia y de una cantidad efectiva de la 25-hidroxi vitamina D es efectiva en el tratamiento o en la prevención de la hipocalcemia iatrogénica y el SHPT. En otra modalidad, la coadministración de un agente que incrementa el riesgo de una hipocalcemia y de una cantidad efectiva de la 25-hidroxi vitamina D es efectiva en el incremento de la densidad mineral ósea. En otra modalidad, la coadministración de un agente que incrementa el riesgo de una hipocalcemia y de una cantidad efectiva de 25-hidroxi vitamina D es efectiva en la reducción del dolor óseo. En otra modalidad, la coadministración de un agente que incrementa el riesgo de una

hipocalcemia y de una cantidad efectiva de la 25-hidroxi vitamina D es efectiva en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario a través de la reducción de los niveles plasmáticos elevados de la PTH, de modo opcional, en por lo menos un 30%. En otra modalidad, la coadministración de un agente que incrementa el riesgo de una hipocalcemia y de una cantidad efectiva de la 25-hidroxi vitamina D es efectiva en la reducción de la incidencia o el riesgo de la hipocalcemia. En otra modalidad, la coadministración de un agente que incrementa el riesgo de una hipocalcemia y de una cantidad efectiva de la 25-hidroxi vitamina D es efectiva en la estabilización de los niveles séricos de calcio, de modo opcional, a un nivel en un intervalo de 8.3 mg/dL y de 11.6 mg/dL, corregido para la albúmina sérica. En otra modalidad, la coadministración de un agente que incrementa el riesgo de una hipocalcemia y de una cantidad efectiva de la 25-hidroxi vitamina D es efectiva en el incremento de los niveles sanguíneos de un marcador de la formación ósea. En otra modalidad, la coadministración de un agente que incrementa el riesgo de una hipocalcemia y de una cantidad efectiva de la 25-hidroxi vitamina D es efectiva en la reducción de los niveles sanguíneos de un marcador de resorción ósea. En otra modalidad, la coadministración de un agente que incrementa el riesgo de una hipocalcemia y de una

cantidad efectiva de la 25-hidroxi vitamina D es efectiva para retardar el tiempo para el primer SRE posterior al tratamiento. En otra modalidad, la coadministración de un agente que incrementa el riesgo de una hipocalcemia y de una

5 cantidad efectiva de la 25-hidroxi vitamina D es efectiva para retardar el tiempo de una metástasis adicional en los huesos. En otra modalidad, la coadministración de un agente que incrementa el riesgo de una hipocalcemia y de una

10 cantidad efectiva de la 25-hidroxi vitamina D es efectiva para incrementar de modo seguro los niveles séricos totales de la 25-hidroxi vitamina D a por lo menos 30 ng/mL, de modo opcional, a niveles suprafisiológicos. En otra modalidad, la coadministración de un agente que incrementa el riesgo de una hipocalcemia y de una cantidad efectiva de la 25-hidroxi

15 vitamina D es efectiva para incrementar de modo seguro los niveles séricos totales de la 1,25-hidroxi vitamina D, de modo opcional, a niveles suprafisiológicos. En otra modalidad, la coadministración de un agente que incrementa el riesgo de una hipocalcemia y de una cantidad efectiva de la

20 25-hidroxi vitamina D será efectiva en la atenuación o la interrupción del progreso del cáncer, por ejemplo, a través de la inhibición de la proliferación y de la migración de las células cancerígenas, o del mantenimiento o en la disminución de la carga de los tumores. En otra modalidad, la

coadministración de un agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia y una cantidad eficaz de 25-hidroxi vitamina D será eficaz para tratar la hipercalcemia, por ejemplo, hipercalcemia grave, en un paciente con carcinoma paratiroideo o hiperparatiroidismo primario, opcionalmente un
5 paciente que no puede someterse a la paratiroidectomía.

En una modalidad, una cantidad efectiva de la 25-hidroxi vitamina D es administrada a un paciente que está recibiendo o ha recibido de forma previa un tratamiento con un agente
10 que incrementa el riesgo de una hipocalcemia. Por ejemplo, en una modalidad, la 25-hidroxi vitamina D es administrada después de la administración de un agente que incrementa el riesgo de una hipocalcemia, por ejemplo, un agente antirresortivo o un agente antihipercalcémico tal como
15 cinacalcet. En otra modalidad, la 25-hidroxi vitamina D es administrada de modo profiláctico a un paciente antes de que se inicie el tratamiento con un agente que incrementa el riesgo de una hipocalcemia. En todavía otra modalidad, la 25-hidroxi vitamina D se coadminsitra, por ejemplo, en una
20 composición sencilla o composiciones separadas, con un agente que incrementa el riesgo de hipocalcemia. En varias modalidades, el agente que incrementa el riesgo de una hipocalcemia es, de modo opcional, seleccionado a partir del grupo que consiste de un agente antirresortivo, un agente

anticonvulsivante, un corticosteroide, un agente antihipercalcémico, un agente antimicrobiano, y las combinaciones de los mismos. Por ejemplo, en una modalidad, el agente que incrementa el riesgo de la hipocalcemia es un agente antihipercalcémico, tales como cinacalcet. En otra modalidad, el agente que incrementa el riesgo de una hipocalcemia es un agente antirresortivo, de modo opcional, seleccionado a partir del grupo que consiste de los bifosfonatos (por ejemplo, ácido zoledrónico), los inhibidores de RANKL (por ejemplo, denosumab), los anticuerpos monoclonales (por ejemplo, denosumab), y las combinaciones de los mismos.

Otro aspecto de la presente invención es el tratamiento del cáncer en un paciente. La mayoría de los pacientes con cáncer exhiben una insuficiencia de la vitamina D (es decir, niveles séricos totales de la 25-hidroxi vitamina D menores que 30 ng/mL). Aunque hay un número de posibles causas, incluyendo la dieta y la exposición reducida a la luz solar, la evidencia reciente sugiere que el catabolismo acelerado de la vitamina D también puede ser un contribuyente. La amplificación del genoma en el locus cromosómico 20q.13 que codifica la CYP24A1 (Albertson et al. (2000) *Nat Genet* 25, 144-146) ha sido identificada en un número de tipos de tumores (Krishnan et al., *supra*). La sobreexpresión del mRNA

de la CYP24A1 es reportada en una amplia variedad de tipos de
cáncer humano, incluyendo el cáncer de mama (Friedrich et al.
(2003) *Recent Results Cancer Res* 164, 239-246), el cáncer de
pulmón (Parise et al. (2006) *Int J Cancer* 119, 1819-1828), y
5 el cáncer colorrectal, y en algunos casos, está ligado a un
pronóstico pobre y supervivencia general reducida (Mimori et
al. (2004) *Ann Oncol* 15, 236-241). La sobreexpresión de la
CYP24A1 incrementa el potencial de crecimiento de las células
tumoraes, y reduce el grado de reacción de los tumores a los
10 efectos anticancerígenos del calcitriol endógeno (Anderson et
al. (2006) *Cancer Chemother Pharmacol* 57, 234-240; Friedrich
et al., *supra*). Por lo tanto, niveles mayores de la 25-
hidroxi vitamina D pueden ser requeridos para lograr la
suficiencia de la vitamina D para las funciones celulares y
15 fisiológicas normales, y ejercer efectos antitumorales
óptimos. La administración de la 25-hidroxi vitamina D, como
se describe aquí, actúa a través de la activación de la vía
del receptor de la Vitamina D para mantener la homeostasis
normal del calcio, y de ese modo puede ser dirigido a una
20 variedad de tipos de tumores.

La administración de la 25-hidroxi vitamina D a un
paciente que tiene cáncer y la terapia adjuntiva que
comprende la 25-hidroxi vitamina D y un agente
anticancerígeno es contemplada por tener un efecto

terapéutico a través de una o más medidas. En una modalidad, la administración de una cantidad efectiva de la 25-hidroxi vitamina D, de modo opcional, con un agente anticancerígeno y/o un agente que incrementa el riesgo de una hipocalcemia, al paciente es efectiva en el tratamiento del cáncer, por ejemplo, a través de la inhibición de la proliferación y la migración de las células cancerígenas. En otra modalidad, la administración de una cantidad efectiva de la 25-hidroxi vitamina D, de modo opcional, con un agente anticancerígeno y/o un agente que incrementa el riesgo de una hipocalcemia, es efectiva en el mantenimiento o en la disminución de la carga de los tumores del paciente. En otra modalidad, la administración de una cantidad efectiva de la 25-hidroxi vitamina D, de modo opcional, con un agente anticancerígeno y/o un agente que incrementa el riesgo de una hipocalcemia, es efectiva en la mitigación del progreso del cáncer en los huesos. En otra modalidad, la administración de una cantidad efectiva de la 25-hidroxi vitamina D, de modo opcional, con un agente anticancerígeno y/o un agente que incrementa el riesgo de una hipocalcemia, es efectiva en la ralentización del crecimiento del tumor y/o la metástasis y el incremento en el tiempo para el primer SRE posterior al tratamiento en un paciente con un tumor en los huesos, de modo opcional, una metástasis en los huesos a partir de un tumor sólido. En otra

modalidad, la administración de un tratamiento profiláctico y continuo con una cantidad efectiva de la 25-hidroxi vitamina D al paciente para la estabilización de los niveles séricos de la 25-hidroxi vitamina D y el calcio seguidos por un
5 tratamiento con un agente conocido por incrementar el riesgo de una hipocalcemia iatrogénica es efectiva en la prevención o el tratamiento de la hipocalcemia iatrogénica.

En cualquiera de los métodos aquí revelados, la administración de la 25-hidroxi vitamina D a un paciente, por
10 ejemplo, un paciente tratado con un agente que incrementa el riesgo de una hipocalcemia o un agente anticancerígeno, como es descrito, puede ser caracterizado por una o más de las medidas descritas abajo, individualmente o en combinación. En un aspecto, la cantidad de la 25-hidroxi vitamina D o terapia
15 de combinación que comprende 25-hidroxi vitamina D y un agente que incrementa el riesgo de hipocalcemia administrada es efectiva en la restauración o el mantenimiento del nivel sérico de calcio corregido del paciente a por lo menos alrededor de 8.0 mg/dL, de modo opcional en un intervalo de
20 aproximadamente 8.3 mg/dL a aproximadamente 11.6 mg/dL. En otro aspecto, la cantidad de la 25-hidroxi vitamina D o terapia de combinación que comprende 25-hidroxi vitamina D y un agente que incrementa el riesgo de hipocalcemia administrada puede ser efectiva en la restauración o el

mantenimiento del nivel sérico de calcio corregido del paciente a por lo menos alrededor de 8.3 mg/dL, 8.5 mg/dL, por lo menos alrededor de 9.0 mg/dL, por lo menos alrededor de 9.5 mg/dL, por lo menos alrededor de 10 mg/dL, por lo menos alrededor de 10.5 mg/dL, o por lo menos alrededor de 11.0 mg/dL, de modo opcional, en un intervalo de aproximadamente 8.5 mg/dL a aproximadamente 11.0 mg/dL, de aproximadamente 8.3 mg/dL a aproximadamente 10.2 mg/dL, de aproximadamente 8.3 mg/dL a aproximadamente 11.0 mg/dL, o de aproximadamente 8.5 mg/dL a aproximadamente 10.2 mg/dL, por ejemplo.

En otro aspecto, la cantidad de la 25-hidroxi vitamina D o terapia de combinación que comprende 25-hidroxi vitamina D y un agente que incrementa el riesgo de hipocalcemia administrada puede ser efectiva para incrementar de modo seguro el nivel sérico de la 25-hidroxi vitamina D del paciente a por lo menos alrededor de 30 ng/mL, de modo opcional, en un intervalo de aproximadamente 30 ng/mL a aproximadamente 100 ng/mL, aproximadamente 35 ng/mL a aproximadamente 90 ng/mL, aproximadamente 40 ng/mL a aproximadamente 100 ng/mL, o aproximadamente 50 ng/mL a aproximadamente 100 ng/mL. En otro aspecto, la cantidad de la 25-hidroxi vitamina D o terapia de combinación que comprende 25-hidroxi vitamina D y un agente que incrementa el riesgo de

hipocalcemia administrada puede ser efectiva en el incremento de modo seguro del nivel sérico de la 25-hidroxi vitamina D del paciente a por lo menos alrededor de 35 ng/mL, por lo menos alrededor de 40 ng/mL, por lo menos alrededor de 50 ng/mL, por lo menos alrededor de 60 ng/mL, por lo menos alrededor de 70 ng/mL, por lo menos alrededor de 80 ng/mL, por lo menos alrededor de 90 ng/mL, por lo menos alrededor de 100 ng/mL, por lo menos alrededor de 150 ng/mL, por lo menos alrededor de 200 ng/mL, por lo menos alrededor de 250 ng/mL, o por lo menos alrededor de 300 ng/mL.

En otro aspecto, la cantidad de la 25-hidroxi vitamina D o terapia de combinación que comprende 25-hidroxi vitamina D y un agente que incrementa el riesgo de hipocalcemia administrada puede ser efectiva en la reducción del nivel sérico de la hormona paratiroidea del paciente, de modo opcional, por lo menos alrededor de 10%, por lo menos alrededor de 20%, por lo menos alrededor de 30%, por lo menos alrededor de 40%, o por lo menos alrededor de 50%. En otro aspecto, la cantidad de la 25-hidroxi vitamina D o terapia de combinación que comprende 25-hidroxi vitamina D y un agente que incrementa el riesgo de hipocalcemia administrada puede ser efectiva en la reducción del nivel sérico del péptido relacionado con la hormona paratiroidea del paciente (PTHrP), de modo opcional, por lo menos alrededor de 10%, por lo menos

alrededor de 20%, por lo menos alrededor de 30%, por lo menos alrededor de 40%, o por lo menos alrededor de 50%.

En otro aspecto, la cantidad de la 25-hidroxi vitamina D o terapia de combinación que comprende 25-hidroxi vitamina D y un agente que incrementa el riesgo de hipocalcemia administrada puede ser efectiva para incrementar de modo seguro el nivel sérico de la 1,25-dihidroxi vitamina D del paciente, de modo opcional, a por lo menos alrededor de 50 pg/mL, por lo menos alrededor de 60 pg/mL, por lo menos alrededor de 70 pg/mL, por lo menos alrededor de 80 pg/mL, por lo menos alrededor de 90 pg/mL, o por lo menos alrededor de 100 pg/mL.

En otro aspecto, la cantidad de la 25-hidroxi vitamina D o terapia de combinación que comprende 25-hidroxi vitamina D y un agente que incrementa el riesgo de hipocalcemia administrada puede ser efectiva para lograr o mantener niveles séricos seguros de fósforo, y prevenir la hipofosfatemia. En otro aspecto, la cantidad de la 25-hidroxi vitamina D o terapia de combinación que comprende 25-hidroxi vitamina D y un agente que incrementa el riesgo de hipocalcemia administrada puede ser efectiva para lograr o mantener niveles séricos de fósforo por encima de aproximadamente 2.5 mg/dL, por encima de aproximadamente 3.0 mg/dL, por encima de aproximadamente 3.5 mg/dL, por encima de

aproximadamente 4.0 mg/dL, o por encima de aproximadamente 4.5 mg/dL, de modo opcional, en un intervalo entre aproximadamente 2.5 mg/dL y aproximadamente 4.5 mg/dL.

En otro aspecto, la cantidad de la 25-hidroxi vitamina D o terapia de combinación que comprende 25-hidroxi vitamina D y un agente que incrementa el riesgo de hipocalcemia administrada puede ser efectiva para tener un efecto positivo sobre el nivel sérico de un marcador de la formación ósea de un paciente en comparación con una ausencia de tratamiento o con un tratamiento con sólo un agente antirresortivo. Por ejemplo, la cantidad de la 25-hidroxi vitamina D o terapia de combinación que comprende 25-hidroxi vitamina D y un agente que incrementa el riesgo de hipocalcemia administrada puede ser efectiva en el incremento del nivel sérico de un marcador de la formación ósea del paciente, por ejemplo, la proteína morfogenética del hueso o la osteocalcina, por lo menos alrededor de 10%, por lo menos alrededor de 20%, por lo menos alrededor de 30%, por lo menos alrededor de 40%, o por lo menos alrededor de 50%, en comparación con una ausencia de tratamiento o con un tratamiento con sólo un agente antirresortivo. En otro aspecto, la cantidad de la 25-hidroxi vitamina D o terapia de combinación que comprende 25-hidroxi vitamina D y un agente que incrementa el riesgo de hipocalcemia administrada puede ser efectiva en la reducción

del nivel sérico de un marcador de resorción ósea del paciente, de modo opcional, por lo menos 10%, por lo menos 20%, por lo menos alrededor de 30%, por lo menos alrededor de 40%, o por lo menos alrededor de 50%, en comparación con los
5 niveles en ausencia de un tratamiento o con un tratamiento con sólo un agente antirresortivo. En otro aspecto, la cantidad de la 25-hidroxi vitamina D o terapia de combinación que comprende 25-hidroxi vitamina D y un agente que incrementa el riesgo de hipocalcemia administrada puede ser
10 efectiva en la mitigación del incremento en el nivel sérico de un marcador de resorción ósea del paciente en comparación con una ausencia de tratamiento o con un tratamiento con sólo un agente antirresortivo. En varias modalidades, el marcador de la resorción ósea es seleccionado a partir del grupo que
15 consiste de PTHrP, FGF23, NTX, CTX, TRAC-5b, y las combinaciones de los mismos.

En otro aspecto, la cantidad de la 25-hidroxi vitamina D o terapia de combinación que comprende 25-hidroxi vitamina D y un agente que incrementa el riesgo de hipocalcemia
20 administrada puede ser efectiva en la reducción o en el incremento del nivel sérico de una citoquina mediadora inmunitaria del paciente, por ejemplo, la proteína C reactiva (CRP), la interleuquina 12, o la interleuquina 10, de modo opcional, por lo menos alrededor de 10%, por lo menos

alrededor de 20%, por lo menos alrededor de 30%, por lo menos 40%, o por lo menos alrededor de 50%. En otro aspecto, la cantidad de la 25-hidroxi vitamina D puede ser efectiva en el incremento de la localización de la relación
5 calcio/creatinina (Ca/Cr).

En otro aspecto, la cantidad de la 25-hidroxi vitamina D o terapia de combinación que comprende 25-hidroxi vitamina D y un agente que incrementa el riesgo de hipocalcemia administrada puede ser efectiva en el mantenimiento o en la
10 disminución de la carga de los tumores del paciente. La carga de los tumores puede ser medida a través del uso de ensayos conocidos en el arte, por ejemplo, radiografía, tomografía computarizada (TC), o imagen por resonancia magnética (IRM). La carga de los tumores también puede ser evaluada a través
15 de la medición de uno o más marcadores de la carga de los tumores. En otro aspecto, la cantidad de la 25-hidroxi vitamina D o terapia de combinación que comprende 25-hidroxi vitamina D y un agente que incrementa el riesgo de hipocalcemia administrada puede ser efectiva en la reducción
20 del nivel sérico de un marcador de la carga de los tumores del paciente, de modo opcional, por lo menos alrededor de 10%, por lo menos alrededor de 20%, por lo menos alrededor de 30%, por lo menos alrededor de 40%, o por lo menos alrededor de 50%, en comparación con una ausencia de tratamiento o con

un tratamiento con un agente anticancerígeno y/o un agente que incrementa el riesgo de sólo una hipocalcemia. En otro aspecto, la cantidad de la 25-hidroxi vitamina D o terapia de combinación que comprende 25-hidroxi vitamina D y un agente
5 que incrementa el riesgo de hipocalcemia administrada puede ser efectiva en la mitigación del incremento en la carga de los tumores del paciente o en el nivel sérico de un marcador de la carga de los tumores, en comparación con una ausencia de tratamiento o con un tratamiento con un agente
10 anticancerígeno y/o sólo un agente que incrementa el riesgo de una hipocalcemia. En modalidades, el marcador de la carga de los tumores puede ser seleccionado, de modo opcional, a partir del grupo que consiste de CEA, CA 125, CA15-3, CA 27-29, el antígeno prostático específico (PSA), y las
15 combinaciones de los mismos.

En un aspecto, la terapia de combinación que comprende una cantidad efectiva de 25-hidroxi vitamina D y una cantidad efectiva de un agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia como cinacalcet puede ser eficaz para tratar el
20 hiperparatiroidismo secundario en la enfermedad renal crónica, opcionalmente en un paciente en diálisis, en donde dicha cantidad eficaz del agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia es una dosis reducida en comparación con la dosis efectiva del agente que aumenta el riesgo de

hipocalcemia en ausencia de dicha administración de 25-hidroxi vitamina D. En otro aspecto, la terapia de combinación que comprende una cantidad efectiva de 25-hidroxi vitamina D y una cantidad eficaz de un agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia como cinacalcet puede ser eficaz para tratar la hipercalcemia, por ejemplo, en un paciente con carcinoma paratiroideo o hiperparatiroidismo primario, en el que dicha cantidad eficaz del agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia es una dosis reducida en comparación con la dosis efectiva del agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia en ausencia de dicha administración de 25-hidroxi vitamina D. Por ejemplo, la cantidad efectiva del agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia coadministrada con 25-hidroxi vitamina D puede ser aproximadamente 5% menos, aproximadamente 10% menos, aproximadamente 15% menos, aproximadamente 20% menos, aproximadamente 25% menos, aproximadamente 30% menos, aproximadamente 35% menos, aproximadamente 40% menos, aproximadamente 45% menos, o aproximadamente 50% menos, que la dosis efectiva del agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia en ausencia de dicha coadministración de 25-hidroxi vitamina D. Por ejemplo, en una modalidad, la cantidad eficaz del agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia coadministrado con 25-hidroxivitamina D es cinacalcet o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo en una cantidad de menos de 360 mg diarios, por ejemplo en un rango de 30 mg a 90 mg, de 30 mg a 60 mg, de 20 mg a 60 mg o de 20 mg a 25 mg, administrados una, dos, tres o cuatro veces al día.

5 En un clase de modalidades, la cantidad efectiva de la 25-hidroxi vitamina D es coadministrada con un agente que incrementa el riesgo de una hipocalcemia y/o un agente anticancerígeno. En una modalidad, la 25-hidroxi vitamina D se coadministra con cinacalcet o una sal farmacéuticamente
10 aceptable del mismo, opcionalmente en una sola formulación, por ejemplo, una cápsula que comprende ambos agentes.

La presente invención también proporciona un kit, el cual comprende (a) la 25-hidroxi vitamina D, (b) un agente que incrementa el riesgo de una hipocalcemia y/o un agente
15 anticancerígeno, y (c) instrucciones para la coadministración de cantidades efectivas de (a) y (b) a un paciente en necesidad del mismo. Las indicaciones y los usos del(os) agente(s) coadministrado(s) con la 25-hidroxi vitamina D de acuerdo con los presentes métodos no están particularmente
20 limitados, y pueden ser equivalentes a aquellos ya mostrados en la literatura.

Los métodos de la presente invención son adecuados para el tratamiento de los pacientes que tienen una condición que responden a la administración de la 25-hidroxi vitamina D

como se describe. En un tipo de modalidad, el paciente tiene osteoporosis. En otro tipo de modalidad, el paciente tiene el síndrome de huesos hambrientos. En otro tipo de modalidad, el paciente tiene una función renal dañada, por ejemplo, un
5 paciente que tiene una Enfermedad Renal Crónica de Etapa 1, 2, 3, 4, o 5. En una modalidad, el paciente está recibiendo diálisis. En otra modalidad, el paciente tiene CKD, pero no está en diálisis.

En otro tipo de modalidad, el paciente tiene cáncer, de
10 modo opcional, un cáncer seleccionado a partir del grupo que consiste de cáncer de huesos, cáncer de la vejiga, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer endometrial, cáncer de riñones, leucemia, cáncer de pulmón, linfoma, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de piel, cáncer de tiroides, y las
15 formas metastásicas de los mismos. En una modalidad, el paciente tiene cáncer y un tumor en los huesos, es decir, una metástasis en los huesos a partir de un tumor sólido. Por ejemplo, el paciente puede tener cáncer de huesos metastásico, cáncer de próstata metastásico, cáncer de pulmón
20 metastásico, y/o cáncer de mama metastásico.

De modo opcional, el paciente tiene cáncer y está recibiendo, ha recibido de forma previa, o recibirá, un tratamiento con un agente anticancerígeno. Clases ejemplares de agentes anticancerígenos incluyen, pero no están limitados

a, un inhibidor de la aromatasa; un antiestrógeno; un antiandrógenos; un agonista de gonadorelina; un inhibidor de la topoisomerasa de tipo I; un inhibidor de la topoisomerasa de tipo II; un agente de microtúbulos activo; un agente alquilante; un retinoide, un carotenoide, o un tocoferol; un inhibidor de la ciclooxygenasa; un inhibidor de MMP; un inhibidor de mTOR; un antimetabolitos; un compuesto de platino; un inhibidor de la aminopeptidasa de metionina; un bifosfonato; un anticuerpo antiproliferativo; un inhibidor de la heparanasa; un inhibidor de las isoformas oncogénicas de Ras; un inhibidor de la telomerasa; un inhibidor de los proteosomas; un inhibidor de Flt-3; un inhibidor de Hsp90; un inhibidor de la proteína del huso de la quinesina; un inhibidor de MEK; un antibiótico antitumoral; una nitrosourea, un compuesto dirigido a/que reduce la actividad de la quinasa de lípidos o proteínas, un compuesto dirigido a/que reduce la actividad de la fosfatasa de lípidos o proteínas, un compuesto antiangiogénico, y las combinaciones de los mismos. En varios tipos de modalidades, el paciente puede ser tratado con un agente anticancerígeno seleccionado a partir del grupo que consiste de azacitidina, azatioprina, bevacizumab, bleomicina, capecitabina, carboplatino, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, citarabina, daunorubicina, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina,

epirubicina, etopósido, fluorouracilo, gemcitabina, herceptin, idarubicina, mecloretamina, melfalán, mercaptopurina, metotrexato, mitoxantrona, oxaliplatino, paclitaxel, taflupósido, tenipósido, tioguanina, valrubicina, 5 vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, los inhibidores del receptor de la tirosina quinasa, y las combinaciones de los mismos.

De modo opcional, el paciente que tiene una condición como la descrita arriba a ser tratado con la 25-hidroxi 10 vitamina D está recibiendo, ha recibido de forma previa, o recibirá, un tratamiento con un agente que incrementa el riesgo de una hipocalcemia, de modo opcional, un agente seleccionado a partir del grupo que consiste de un agente antirresortivo, un agente anticonvulsivante, un 15 corticosteroide, un agente antihipercalcémico, un agente antimicrobiano, y las combinaciones de los mismos. En un tipo de modalidad, el agente que incrementa el riesgo de una hipocalcemia es un agente antihipercalcémico, de modo opcional, el agente antihipercalcémico es cinacalcet. En otro 20 tipo de modalidad, el agente que incrementa el riesgo de una hipocalcemia es un agente antirresortivo, de modo opcional, seleccionado a partir del grupo que consiste de los bifosfonatos, los moduladores selectivos del receptor de estrógenos, la calcitonina, las hormonas, y los anticuerpos

monoclonales. En un tipo de modalidad, el agente antirresortivo comprende un inhibidor de RANKL, de modo opcional, el inhibidor de RANKL es denosumab. En otro tipo de modalidad, el agente antirresortivo comprende un bifosfonato, de modo opcional, el bifosfonato es el ácido zoledrónico. De modo opcional, un paciente que tiene cáncer está recibiendo, ha recibido de forma previa, o recibirá, un tratamiento con un agente que incrementa el riesgo de una hipocalcemia, y un agente anticancerígeno.

Para cada una de las medidas precedentes, se contempla que la terapia adjuntiva con la 25-hidroxi vitamina D logrará dichos incrementos, reducciones, y/o retrasos a un grado mayor en comparación con la administración del agente que incrementa el riesgo de una hipocalcemia y/o agente anticancerígeno solo. En otro aspecto, se contempla que la terapia adjuntiva con la 25-hidroxi vitamina D logrará dichos incrementos, reducciones y/o retrasos a un grado mayor en comparación con la coadministración del agente que incrementa el riesgo de una hipocalcemia con el colecalciferol, de modo opcional, con un agente anticancerígeno. Se contempla que la terapia adjuntiva con la 25-hidroxi vitamina D logrará dichos incrementos, reducciones y/o retrasos a un grado mayor en comparación con la coadministración del agente que incrementa el riesgo de una hipocalcemia con el ergocalciferol, de modo

opcional, con un agente anticancerígeno. También se contempla que la terapia adjuntiva con la 25-hidroxi vitamina D mitigará, es decir, reducirá la severidad de, un efecto no deseable en comparación con la administración del agente que incrementa el riesgo de una hipocalcemia y/o un agente anticancerígeno solo o el agente antirresortivo con el colecalciferol o el ergocalciferol, de modo opcional, con un agente anticancerígeno. Ejemplos de efectos no deseados incluyen, pero no están limitados a, un incremento o una disminución del fósforo o el calcio séricos a un nivel fuera del intervalo normal, una disminución en los niveles sanguíneos de un marcador de la formación ósea, un incremento en los niveles sanguíneos de un marcador de la resorción ósea, y un incremento en la carga de los tumores (por ejemplo, un incremento en un marcador del progreso tumoral).

La presente invención también contempla las composiciones que comprenden formulaciones orales o intravenosas de la 25-hidroxi vitamina D y los métodos de administración relacionados. Dichas composiciones y los métodos de administración relacionados pueden ser seleccionados por tener una o más características que incluyen niveles sanguíneos crecientes de la 25-hidroxi vitamina D sin los efectos potenciales del primer paso de las prohormonas derivadas de la 25-hidroxi vitamina D en el

duodeno; sin aumentos suprafisiológicos en los niveles intraluminal, intracelular y sanguíneo de la 25-hidroxi vitamina D y sus consecuencias; sin causar un catabolismo sustancialmente incrementado de la 25-hidroxi vitamina D administrada; y sin causar efectos secundarios serios asociados con la suplementación con la Vitamina D, específicamente, una toxicidad por la Vitamina D.

En un tipo de modalidad, las composiciones de liberación modificada destinadas para la administración oral de acuerdo con la presente invención están diseñados para contener una concentración de la 25-hidroxi vitamina D (por ejemplo la 25-hidroxi vitamina D₃, o una combinación de la 25-hidroxi vitamina D₂ y la 25-hidroxi vitamina D₃) de 1 a 1000 mcg por dosis unitaria, o 1 a 500 mcg por dosis unitaria, o 1 a 100 mcg por dosis, o 1 a 50 mcg por dosis, o 10 a 40 mcg por dosis, por ejemplo 30 mcg, 60 mcg, 90 mcg, 100 mcg, 200 mcg, 300 mcg, 400 mcg, 500 mcg, 600 mcg, 700 mcg, 800 mcg, 900 mcg, o 1000 mcg de 25-hidroxi vitamina D por dosis unitaria, y son preparadas de una manera que se pueda llevar a cabo una liberación sustancialmente constante o un efecto controlado de la 25-hidroxi vitamina D en el tracto gastrointestinal de un individuo en un período extendido de tiempo. En una modalidad, la 25-hidroxi vitamina D es la 25-hidroxi vitamina D₃. En otra modalidad, la 25-hidroxi vitamina D es una

combinación de la 25-hidroxi vitamina D₃ y la 25-hidroxi vitamina D₂, y son útiles en el soporte los sistemas endocrinos de la Vitamina D₃ y la Vitamina D₂. Los suplementos orales de la Vitamina D actualmente disponibles y la
5 formulación oral previamente comercializada de la 25-hidroxi vitamina D₃ han soportado sólo uno o el otro sistema. En un tipo de modalidad, la liberación puede darse en el íleo o posteriormente, por ejemplo, en el colon. En otro tipo de modalidad, la composición puede resultar en una absorción
10 sustancialmente incrementada de la 25-hidroxi vitamina D a través del transporte en DBP, y en una absorción reducida a través del transporte en los quilomicrones. En otro tipo de modalidad, la composición puede resultar en el mantenimiento de niveles sanguíneos sustancialmente constantes de la 25-
15 hidroxi vitamina D durante el período de 24 horas posterior a la dosificación. Ejemplos de composiciones de liberación modificada de la 25-hidroxi vitamina D son descritos en las Patentes E.U.A. Nos. 8,207,149, 8,361,488, y 8,426,391, así como en la Solicitud de Patente E.U.A. No. 14/213,285,
20 incorporadas aquí por referencia.

En un aspecto, una composición de la presente invención que comprende la 25-hidroxi vitamina D, de modo opcional, comprende adicionalmente un agente que incrementa el riesgo de una hipocalcemia. En una modalidad, una formulación

farmacéutica para administración oral de la presente descripción comprende (a) un compuesto de 25-hidroxi vitamina D (por ejemplo, 25-hidroxi vitamina D₃ y/o 25-hidroxi vitamina D₂) y (b) y un agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia (por ejemplo, cinacalcet o cinacalcet HCl). En una modalidad, la formulación farmacéutica comprende (a) y (b) en una única cápsula, por ejemplo, una cápsula de cubierta dura o blanda, opcionalmente una cápsula de múltiples capas o cámaras múltiples. Por ejemplo, en una modalidad, una formulación farmacéutica de la presente divulgación comprende una primera región que comprende el compuesto de 25-hidroxi vitamina D y una segunda región que comprende el agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia, por ejemplo, en una composición de múltiples capas que tiene un núcleo de 25-hidroxi vitamina D como la primera región y una capa externa o recubrimiento superficial que comprende el agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia como segunda región, o que comprende una segunda región que comprende el agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia dispuesta en una primera cápsula y una primera región que comprende el compuesto de 25-hidroxi vitamina D dispuesto en la segunda cubierta de la cápsula, estando dispuesta la segunda cubierta de la cápsula dentro de la primera cubierta de la cápsula. En otra modalidad, la formulación farmacéutica comprende una

composición de cámaras múltiples que comprende la primera y la segunda adyacentes, por ejemplo, regiones/cámaras en tándem. En otras modalidades, una formulación farmacéutica comprende partículas que comprenden el agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia, por ejemplo, cinacalcet, en forma granular, por ejemplo, como se describe en la patente de Estados Unidos No. 7,829,595, incorporada aquí como referencia, o nonpareils recubiertos con el agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia. Las partículas que comprenden el agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia pueden estar en una segunda región completamente separada de una primera región que comprende 25-hidroxi vitamina D, o dispersarse dentro de una primera región que comprende una solución no acuosa que comprende 25-hidroxi vitamina D dispuesta dentro de una cápsula. En diversas modalidades, una composición de la presente descripción comprende, por ejemplo, en una primera región, 25-hidroxi vitamina D en una cantidad entre 1 mcg a 1000 mcg por dosis unitaria, o 1 mcg a 500 mcg por dosis unitaria, o 1 mcg a 100 mcg por dosis, o 1 mcg a 50 mcg por dosis, o 10 mcg a 40 mcg por dosis, o 100 mcg a 300 mcg, por ejemplo, 30 mcg, 60 mcg, 90 mcg, 100 mcg, 200 mcg, 300 mcg, 400 mcg, 500 mcg, 600 mcg, 700 mcg, 800 mcg, 900 mcg o 1000 mcg de 25-hidroxi vitamina D por dosis unitaria y cinacalcet, por ejemplo, en una segunda región, en

una cantidad entre 1 mg y 500 mg por unidad dosis, o 1 mg a 100 mg por dosis unitaria, o 100 mg a 400 mg por dosis, o 1 mg a 50 mg por dosis, o 10 mg a 40 mg por dosis, por ejemplo, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 60 mg, 90 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg o 500 mg de cinacalcet por dosis unitaria. En cualquiera de las modalidades de la presente descripción, una formulación farmacéutica comprende opcionalmente (a) 25-hidroxi vitamina D y (b) un agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia en una cantidad que es bioequivalente a una dosificación descrita en este documento.

Una formulación farmacéutica de la presente descripción comprende opcionalmente 25-hidroxi vitamina D en una formulación de liberación modificada como se describe en la presente y/o un agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia, p. cinacalcet, en una formulación de liberación inmediata. Por ejemplo, en una modalidad, la composición comprende una composición de liberación modificada de 25-hidroxi vitamina D, por ejemplo, en una primera región, como se describe aquí o en las patentes de E.U.A. Nos. 8,207,149, 8,361,488 y 8,426,391, y la solicitud de patente de E.U.A. No. 14/213,285, incorporadas aquí como referencia, y/o cinacalcet, por ejemplo, en una segunda región, en una formulación de liberación inmediata tal como una formulación

de disolución rápida como se describe en la Patente de Estados Unidos No. 7,829,595, incorporada aquí como referencia. En una modalidad, una formulación farmacéutica comprende una región central que comprende 25-hidroxi
5 vitamina D en una formulación de liberación modificada, y una capa externa, por ejemplo, un recubrimiento superficial, que comprende cinacalcet en una formulación de liberación inmediata tal como una formulación de disolución rápida. En otra modalidad, una formulación farmacéutica comprende una
10 primera región que comprende 25-hidroxi vitamina D en una formulación de liberación modificada y partículas que comprenden cinacalcet dispersas dentro de la primera región o dentro de una segunda región. En un tipo de modalidad, la forma de dosificación coformulada con 25-hidroxi vitamina D y
15 cinacalcet HCl liberará una cantidad de cinacalcet HCl que es bioequivalente a SENSIPAR, en una base de mg por mg.

En diversas modalidades, una formulación farmacéutica de la presente descripción comprende una región (por ejemplo, una capa, una cámara, un gránulo o un recubrimiento sobre una
20 cápsula o nonpareil) que comprende cinacalcet en una formulación de liberación inmediata que comprende además uno o más de un diluyente, un aglutinante, un desintegrante y combinaciones de los mismos. Los ejemplos de diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a,

almidón, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, lactosa, sorbitol, manitol, sacarosa, metil dextrinas y combinaciones de los mismos. Los ejemplos de aglutinantes incluyen, entre otros, povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, dihidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, gelatina, goma arábica, tragacanto, ácido algínico, celulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polietilenglicol, alcohol polivinílico, polimetacrilato, polivinilcaprolactama, y combinaciones de los mismos. Los ejemplos de disgregantes incluyen, pero no se limitan a, crospovidona, almidón glicolato sódico, croscarmelosa sódica, croscarmelosa, almidón glicolato sódico, celulosa reticulada, polímeros reticulados, almidones reticulados y combinaciones de los mismos.

En una modalidad, una formulación farmacéutica comprende una región que comprende cinacalcet o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una formulación de liberación inmediata que comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 40% en peso de cinacalcet o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de aproximadamente 45% a aproximadamente 85% en peso de al menos un diluyente, y de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% en peso de al menos un disgregante, que comprende opcionalmente además de aproximadamente 1% a aproximadamente 5% en peso de al menos

un aglutinante, en donde el porcentaje en peso es relativo al peso total de la región.

Por ejemplo, en una modalidad, una composición según la presente descripción comprende una región que comprende
5 cinacalcet o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una formulación de liberación inmediata que comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 40% en peso de cinacalcet o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; de aproximadamente 40% a aproximadamente 75% en peso de
10 celulosa microcristalina, de aproximadamente 1% a aproximadamente 5% en peso de povidona, de aproximadamente 5% a aproximadamente 10% en peso de almidón, y de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% en peso de crospovidona, que comprende opcionalmente de aproximadamente
15 0.05% a aproximadamente 1.5% en peso de dióxido de silicio coloidal y de aproximadamente 0.05% a aproximadamente 1.5% en peso de estearato de magnesio, donde el porcentaje en peso es relativo al peso total de la región.

En otra modalidad, una composición según la presente
20 descripción comprende una región que comprende cinacalcet o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, de aproximadamente 40% a aproximadamente 75% en peso de celulosa microcristalina, de aproximadamente 1% a aproximadamente 5% en peso de povidona, y de aproximadamente 5% a

aproximadamente 35% en peso de almidón, que comprende opcionalmente de aproximadamente 0.05% a aproximadamente 1.5% en peso de dióxido de silicio coloidal y de aproximadamente 0.05% a aproximadamente 1.5% en peso de estearato de magnesio, en donde el porcentaje en peso es relativo al peso total de la región.

En otra modalidad, una composición según la presente descripción comprende una región que comprende cinacalcet o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una formulación de liberación inmediata que comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 40% en peso de cinacalcet o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de aproximadamente 40% a aproximadamente 75% en peso de celulosa microcristalina, de aproximadamente 15% a aproximadamente 50% en peso de almidón, y de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% en peso de un disgregante seleccionado de croscarmelosa, almidón glicolato sódico, reticulado celulosa, polímeros reticulados, almidones reticulados, y combinaciones de los mismos, que opcionalmente comprenden además de aproximadamente 0.05% a aproximadamente 1.5% en peso de dióxido de silicio coloidal y de aproximadamente 0.05% a aproximadamente 1.5% en peso de estearato de magnesio, donde el porcentaje del peso es relativo al peso total de la región.

En otra modalidad, una composición según la presente descripción comprende una región que comprende cinacalcet o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una formulación de liberación inmediata que comprende de
5 aproximadamente 10% a aproximadamente 40% en peso de cinacalcet o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de aproximadamente 40% a aproximadamente 75% en peso de celulosa microcristalina, de aproximadamente 1% a aproximadamente 5% en peso de povidona, y de aproximadamente
10 1% a aproximadamente 10% en peso de un disgregante seleccionado de croscarmelosa, almidón glicolato sódico, celulosa reticulada, polímeros reticulados, almidones reticulados y combinaciones de los mismos, que comprenden opcionalmente además de aproximadamente 0.05% a
15 aproximadamente 1.5% en peso de dióxido de silicio coloidal y de aproximadamente 0.05% a aproximadamente 1.5% en peso de estearato de magnesio, en donde el porcentaje en peso es relativo al peso total de la región.

En otra modalidad, una composición según la presente
20 descripción comprende una región que comprende cinacalcet o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una formulación de liberación inmediata que comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 40% en peso de cinacalcet o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

de aproximadamente 40% a aproximadamente 75% en peso de celulosa microcristalina, de aproximadamente 1% a aproximadamente 5% en peso de un aglutinante seleccionado del grupo que consiste en gelatina, goma arábica, tragacanto, ácido algínico, celulosa, metil celulosa, etil celulosa, HPMC, HPC, carboxi metil celulosa sódica, PEG, PVA, polimetacrilato, polivinilcapro lactama, y combinaciones de los mismos, de aproximadamente 5% a aproximadamente 35% en peso de almidón, y de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% en peso de crospovidona, opcionalmente más que comprende de aproximadamente 0.05% a aproximadamente 1.5% en peso de dióxido de silicio coloidal y de aproximadamente 0.05% a aproximadamente 1.5% en peso de estearato de magnesio, en donde el porcentaje en peso es relativo al peso total de la región.

En una modalidad, la formulación farmacéutica se puede caracterizar por un perfil de liberación de disolución que proporciona una liberación de 25-hidroxi vitamina D de menos de 30% a las 2 horas, más de 45% a las 6 horas, y más de 80% a las 12 horas, y más opcionalmente menos del 60% a las 6 horas. En otro tipo de modalidad, la formulación se puede caracterizar por un perfil de disolución in vitro que proporciona liberación de 25-hidroxi vitamina D de menos del 30% a los 100 a 140 minutos, más del 45% a las 5 a 7 horas y

más del 80% a las 11 a 13 horas. En otra modalidad, la composición se puede caracterizar por un perfil de disolución in vitro que proporciona la liberación de 25-hidroxi vitamina D de menos de 30% a las 2 horas, más de 45% a las 6 horas, y más de 80% a las 12 horas. En estos tipos de modalidades, opcionalmente, la liberación del compuesto de vitamina D a las 5 a 7 horas es inferior al 60%, o a las 6 horas es inferior al 60%.

En otro tipo de modalidad, la composición se puede caracterizar por un perfil de disolución in vitro que proporciona liberación de 25-hidroxi vitamina D de aproximadamente 20% a aproximadamente 40% a las 2 horas, al menos 35% a las 6 horas y al menos 70% a 12 horas. En otra modalidad, la formulación se puede caracterizar por un perfil de disolución in vitro que proporciona liberación de compuesto de 25-hidroxi vitamina D de aproximadamente 25% a aproximadamente 35% a las 2 horas, al menos 40% a las 6 horas y al menos a 75% a 12 horas. En estas modalidades, opcionalmente la liberación de 25-hidroxi vitamina D es del 75% o menos a las 6 horas, o al 65% o menos a las 6 horas, o al 60% o menos a las 6 horas, por ejemplo.

En cualquiera de las modalidades descritas en este documento, la composición puede caracterizarse por un perfil de disolución in vitro que proporciona liberación de

cinacalcet de aproximadamente 50% a aproximadamente 100% a los 30 minutos o menos. Opcionalmente, la liberación de cinacalcet es de al menos un 80% a los 15 minutos, al menos un 90% a los 30 minutos, al menos un 97% a los 45 minutos o al menos un 98% a los 60 minutos. Por ejemplo, en algunas modalidades, la liberación de cinacalcet es al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, o al menos 98% a 15 minutos.

La liberación de 25-hidroxi vitamina D o cinacalcet puede medirse usando un método de disolución in vitro adecuado, tal como uno de los métodos ya conocidos en la técnica. Cualquiera de los estudios de disolución descritos en la Farmacopea de los Estados Unidos, USP 29-NF 24, Disolución <711> pruebas físicas y determinaciones, United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD, 2006, pp. 2673-2682.; Farmacopea europea 2.9.3 Prueba de disolución para formas de dosificación sólidas, o la prueba de disolución de la farmacopea japonesa 6.10, pueden usarse para determinar el perfil de disolución in vitro de acuerdo con la presente descripción.

En un tipo de modalidad, la 25-hidroxi vitamina D es administrada por vía oral. Por ejemplo, la 25-hidroxi vitamina D puede ser administrada en una formulación oral de liberación modificada. En la alternativa, la 25-hidroxi vitamina D puede ser administrada en una formulación oral de

liberación inmediata en dosis múltiples diarias con la finalidad de producir un perfil farmacocinético de la 25-hidroxi vitamina D sérica que es similar a la lograda a través de una formulación oral de liberación sostenida o
5 modificada.

La preparación de una forma de liberación modificada de la 25-hidroxi vitamina D adecuada para la administración oral puede ser llevada a cabo de acuerdo con muchas técnicas distintas. Por ejemplo, uno o más compuestos derivados de la
10 25-hidroxi vitamina D pueden ser dispersados en una matriz, es decir, una mezcla única de constituyentes de control de la velocidad y excipientes en proporciones seleccionadas con cuidado dentro de la matriz, y de modo opcional, recubierta con un material de recubrimiento. En otra alternativa, varias
15 técnicas de recubrimiento pueden ser empleadas para el control de la velocidad y/o el lugar de la liberación de la 25-hidroxi vitamina D a partir de la formulación farmacéutica. Por ejemplo, la disolución del recubrimiento puede ser desencadenada por el pH de los medios de los
20 alrededores, y la disolución gradual resultante del recubrimiento en el tiempo expone la matriz al fluido del ambiente local. En un tipo de modalidad, después de que el recubrimiento se vuelve permeable, la 25-hidroxi vitamina D difunde desde la superficie externa de la matriz. Cuando esta

superficie se agota o se merma de la 25-hidroxi vitamina D, las reservas subyacentes empiezan a ser consumidas por difusión a través de la desintegración de la matriz hacia la solución externa. En otro tipo de modalidad, la liberación de la 25-hidroxi vitamina D ocurre a través de una erosión o una desintegración gradual de la matriz, por ejemplo, a través de la solubilidad de uno o más componentes de la matriz y/o por la falta de integridad física. La matriz comprende además opcionalmente cinacalcet o una sal farmacéuticamente aceptable aquí, por ejemplo, en una segunda región.

En un aspecto, una formulación de acuerdo con la presente invención proporciona uno o más compuestos de la 25-hidroxi vitamina D dentro de una matriz que une libremente los ingredientes para la liberación sostenida, por ejemplo, cuando se expone a los contenidos del íleo y/o el colon.

De modo opcional, la matriz que contiene la 25-hidroxi vitamina D puede ser adecuadamente cubierta con un recubrimiento que sea resistente a la desintegración en los jugos gástricos. La formulación recubierta de liberación modificada de la 25-hidroxi vitamina D es posteriormente administrada por vía oral a los individuos, por ejemplo, animales o pacientes humanos. Dado que la formulación viaja a través de la porción proximal del intestino delgado, el recubrimiento entérico se hace progresivamente más permeable,

pero, en una modalidad apropiada, proporciona un marco estructural persistente alrededor de la matriz que contiene la 25-hidroxi vitamina D. La matriz que contiene la 25-hidroxi vitamina D queda significativamente expuesta a los fluidos intestinales en el íleo a través de la capa protectora permeable, y la 25-hidroxi vitamina D es luego gradualmente liberada a través de una difusión simple y/o una desintegración lenta de la matriz.

Una vez liberada en la luz del íleo, la 25-hidroxi vitamina D es absorbida en el sistema linfático o en el torrente sanguíneo portal, en donde se une y es transportada por las DBP. En esta modalidad, la 25-hidroxi vitamina D es absorbida principalmente en un punto más allá del duodeno y el yeyuno. Estas porciones proximales del intestino delgado pueden responder a altos niveles intraluminal de la 25-hidroxi vitamina D y, en el proceso, pueden catabolizar cantidades significativas de la 25-hidroxi vitamina D. A través del retraso sustancial de la liberación de la 25-hidroxi vitamina D hasta el íleo y/o el colon, la composición farmacéutica descrita aquí virtualmente elimina estos efectos potenciales de primer paso en el intestino proximal, y reduce el catabolismo no deseado. El catabolismo significativo de la 25-hidroxi vitamina D administrada antes de la absorción en el torrente sanguíneo reduce de modo significativo su

biodisponibilidad. La eliminación de los efectos de primer paso reduce el riesgo de una toxicidad por la Vitamina D. La liberación sustancialmente retardada de la 25-hidroxi vitamina D (es decir, más allá del duodeno y el yeyuno) reduce de modo marcado la cantidad de la 25-hidroxi vitamina D que es incorporada y absorbida a partir del intestino delgado a través de los quilomicrones (ya que la formación y la absorción de los quilomicrones se da principalmente en el yeyuno) y, en la misma medida, incrementa la cantidad de la 25-hidroxi vitamina D que es absorbida directamente a través de la pared intestinal y en las DBP circulantes en la linfa o la sangre portal.

En una modalidad de la invención, una formulación oral de liberación controlada de la 25-hidroxi vitamina D es preparada generalmente de acuerdo con el siguiente procedimiento. Una cantidad suficiente de la 25-hidroxi vitamina D es completamente disuelta en un volumen mínimo de etanol de grado absoluto USP (u otro solvente apropiado) y mezclada con cantidades y tipos apropiados de excipientes de grado farmacéutico para formar una matriz que es sólida o semisólida a temperatura ambiente y a la temperatura normal del cuerpo humano. La matriz es completa o casi enteramente resistente a la digestión en el estómago y el intestino delgado superior, y gradualmente se desintegra en el

intestino delgado inferior y/o en el colon.

En una formulación apropiada, la matriz se une al (los) compuesto(s) derivado(s) de la 25-hidroxi vitamina D, y permite una liberación lenta, relativamente estacionaria, por ejemplo, sustancialmente constante, de la 25-hidroxi vitamina D en un período de cuatro a ocho horas o más, a través de una difusión simple y/o una desintegración gradual, en los contenidos de la luz del intestino delgado inferior y/o el colon. La formulación, de modo opcional, además tiene un recubrimiento entérico que se disuelve de modo parcial en soluciones acuosas que tienen un pH de aproximadamente 7.0 a 8.0, o simplemente se disuelve de forma lo suficientemente lenta como para que se retrase una liberación significativa de la 25-hidroxi vitamina D hasta después de que la formulación pase a través del duodeno y el yeyuno.

Como se discutió antes, los medios para proporcionar la liberación controlada de la 25-hidroxi vitamina D pueden ser seleccionados a partir de cualquier sistema de suministro apropiado para la liberación controlada, incluyendo cualquiera de los sistemas de suministro conocidos para la liberación controlada de un ingrediente activo en un tratamiento de aproximadamente cuatro o más horas, incluyendo el sistema de matriz de cera, y el sistema EUDRAGIT RS/RL (Rohm Pharma, GmbH, Weiterstadt, Alemania).

El sistema de matriz de cera proporciona una matriz lipofílica. El sistema de matriz de cera puede utilizar, por ejemplo, cera de abejas, cera blanca, cera de cachalote, o composiciones similares. El (los) ingrediente(s) activo(s) son dispersados en el aglutinante de la cera, que se desintegra de modo lento en los fluidos intestinales para la liberación de forma gradual del(os) ingrediente(s) activo(s). El aglutinante de la cera que está impregnado con la 25-hidroxi vitamina D puede ser cargado en cápsulas de gelatina blanda. Una cápsula de gelatina blanda puede comprender uno o más agentes formadores de gel, por ejemplo, gelatina, almidón, carragenano, y/u otros polímeros farmacéuticamente aceptables. En una modalidad, se emplean cápsulas de gelatina blanda parcialmente entrecruzados. Como otra opción, se pueden emplear cápsulas basadas en vegetales. El sistema de matriz de cera dispersa el (los) ingrediente(s) activo(s) en un aglutinante de la cera que se ablanda a la temperatura corporal y se desintegra de modo lento en los fluidos intestinales para liberar de forma gradual el (los) ingrediente(s) activo(s). El sistema apropiadamente puede incluir una mezcla de ceras, con la adición opcional de aceites, para lograr un punto de fusión que es más alto que la temperatura corporal, pero más bajo que la temperatura de fusión de las formulaciones seleccionadas usadas para crear

la cubierta de una cápsula blanda o dura, o la cubierta de una cápsula vegetal, u otra formulación usada para crear una cubierta u otro recubrimiento.

De modo específico, en una modalidad apropiada, las
5 ceras seleccionadas para la matriz son derretidas y mezcladas meticulosamente. La cantidad deseada de aceites es añadida posteriormente, seguida por una mezcla suficiente a través de una homogenización. La mezcla cerosa es posteriormente enfriada de forma gradual a una temperatura apenas por encima
10 de su punto de fusión. La cantidad deseada de la 25-hidroxi vitamina D, disuelta en etanol, es uniformemente distribuida en la matriz derretida, y la matriz es cargada en cápsulas, por ejemplo, cápsulas basadas en gelatina o basadas en vegetales. Las cápsulas llenadas, de modo opcional, son
15 tratadas por períodos de tiempo apropiados con una solución que contiene un aldehído, tal como acetaldehído, para entrecruzar parcialmente un polímero, por ejemplo, gelatina, en la cubierta de la cápsula, cuando se usa. La cubierta de la cápsula aumenta su reticulación, en un período de varias
20 semanas y, de ese modo, se hace más resistente a la disolución en los contenidos del estómago y el intestino superior. Cuando está construida de manera apropiada, esta cubierta de gelatina se disolverá de modo gradual después de su administración oral y se hará suficientemente porosa (sin

desintegrarse por completo) en el momento en que alcance el íleo para permitir que la 25-hidroxi vitamina D difunda lentamente desde la matriz de cera hacia los contenidos del intestino delgado inferior y/o el colon.

5 Ejemplos de otras matrices de lípidos apropiadas para su uso con los métodos de la invención incluyen uno o más de los glicéridos, los ácidos grasos y los alcoholes, y los ésteres de ácidos grasos.

En una modalidad, una formulación puede comprender un
10 vehículo oleoso para el compuesto derivado de la 25-hidroxi vitamina D. Cualquier aceite farmacéuticamente aceptable puede ser utilizado. Ejemplos incluyen aceites animales (por ejemplo, de peces), vegetales (por ejemplo, de soya), y minerales. El aceite de preferencia disolverá fácilmente el
15 compuesto derivado de la 25-hidroxi vitamina D empleado. Vehículos oleosos pueden incluir aceites no digeribles, tales como aceites minerales, en particular las parafinas líquidas, y el escualeno. La proporción entre la matriz de cera y el vehículo oleoso puede ser optimizada con la finalidad de
20 lograr la velocidad de liberación deseada del compuesto derivado de la 25-hidroxi vitamina D. De esa manera, si se usa un componente de aceite más pesado, puede usarse relativamente menos matriz de cera, y si se emplea un componente de aceite más ligero, entonces puede usarse

relativamente más matriz de cera. En una modalidad, la elección particular del vehículo oleoso proporciona una liberación controlada de modo que la absorción de la 25-hidroxi vitamina D es retardada hasta que la formulación
5 alcanza el íleo y/o el colon.

Otro sistema de suministro oral apropiado para la liberación controlada del fármaco es el sistema EUDRAGIT RL/RS, en el cual el ingrediente activo de la 25-hidroxi vitamina D está formado en gránulos que tienen una dimensión
10 de malla de 25/30. Los gránulos luego son uniformemente revestidos con una laca polimérica delgada, la cual es insoluble en agua, pero lentamente permeables a la misma. Los gránulos revestidos pueden ser mezclados con aditivos opcionales, incluyendo uno o más antioxidantes,
15 estabilizadores, aglutinantes, lubricantes, componentes favorables para el procesamiento, y similares. La mezcla puede ser compactada en un comprimido que, antes de su uso, es duro y seco y puede ser adicionalmente revestido, o puede ser vertido en una cápsula. Después de que el comprimido o la
20 cápsula es tragada y entra en contacto con los fluidos intestinales acuosos, la laca delgada empieza a hincharse y lentamente permite la permeación a través de los fluidos intestinales. Dado que el fluido intestinal pasa lentamente a través del recubrimiento de laca, la 25-hidroxi vitamina D

contenida es liberada de modo lento. Para el momento en que el comprimido o la cápsula ha pasado a través del intestino delgado, aproximadamente cuatro a ocho horas, o posteriormente, la 25-hidroxi vitamina D habrá sido lenta, pero completamente, liberada. Por lo tanto, el comprimido ingerido liberará un torrente de la 25-hidroxi vitamina D, así como cualquier otro ingrediente activo.

El sistema EUDRAGIT está conformado de lacas de alta permeabilidad (*high permeability lacquers*, RL) y lacas de baja permeabilidad (*low permeability lacquers*, RS). La RS es una primera película insoluble en agua basada en ésteres de ácidos metacrílicos hinchable neutra con una pequeña proporción de cloruros de metacrilato de trimetilamonio etilo; la proporción molar de los grupos de amonio cuaternarios al grupo éster neutral es de aproximadamente 1:40. La RL también es una primera película hinchable insoluble en agua basada en ésteres de ácido metacrílico neutral con una pequeña porción de cloruro de metacrilato de trimetilamonio etilo, la proporción molar de los grupos amonio cuaternario a los grupos éster neutrales es de aproximadamente 1:20. La permeabilidad del recubrimiento, y así el tiempo del tratamiento de la liberación del fármaco puede ser titulado a través de la variación de la proporción del material de recubrimiento RS a RL. Para detalles

adicionales del sistema Eudragit RL/RS, se hace referencia a las publicaciones técnicas disponibles de Rohm Tech, Inc. 195 Canal Street, Maiden, Mass., 02146 y K. Lehmann, D. Dreher "Coating of tablets and small particles with acrylic resins by fluid bed technology," *Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr.* 5 2(r), 31-43 (1981), incorporadas aquí por referencia.

Otros ejemplos de polímeros insolubles incluyen ésteres de polivinilo, acetales de polivinilo, ésteres de ácido poliacrílico, copolímeros de estireno butadieno, y similares.

10 En una modalidad, una vez que los gránulos revestidos están formados en una tableta o colocados en una cápsula, el comprimido o la cápsula es revestida con un material de recubrimiento entérico que se disuelve a un pH de 7.0 a 8.0. Dicho material de recubrimiento entérico dependiente del pH 15 es EUDRAGIT L/S, el cual se disuelve en el fluido intestinal, pero no en los jugos gástricos. Otros materiales de recubrimiento entéricos pueden ser utilizados, tales como acetato de ftalato de celulosa (CAP), el cual es resistente a la disolución por los jugos gástricos, pero se desintegra 20 rápidamente a causa del efecto hidrolítico de las esterazas intestinales.

En una modalidad, la elección particular del material de recubrimiento entérico y del material de recubrimiento para la liberación controlada proporciona una liberación

sustancialmente constante y controlada en un período de 4 a 8 horas o más, de modo que la liberación sustancial es retardada hasta que la formulación alcanza el íleo. De modo opcional, una composición de liberación controlada de acuerdo con la presente invención, cuando se administra una vez al día, puede proporcionar de modo apropiado niveles sustancialmente constantes intraluminales, intracelulares y sanguíneos de la 25-hidroxi vitamina D en comparación con una dosis igual de una composición de liberación inmediata de la 25-hidroxi vitamina D administrada una vez al día.

Las formas de dosificación también pueden contener adyuvantes, tales como adyuvantes para la preservación o la estabilización. Por ejemplo, una formulación preferida incluye la 25-hidroxi vitamina D (por ejemplo, aproximadamente 30 mcg, aproximadamente 60 mcg, o aproximadamente 90 mcg de la 25-hidroxi vitamina D₃), alrededor de 2 por ciento en peso de etanol anhidro, alrededor de 10 por ciento en peso de polioxilglicéridos de lauroílo, alrededor de 20 por ciento en peso de parafina dura, alrededor de 23 por ciento en peso de monoestearato de glicerol, alrededor de 35 por ciento en peso de parafina líquida o de aceite mineral, alrededor de 10 por ciento en peso de hidroxipropilmetilcelulosa y, de modo opcional, una pequeña cantidad de conservador (por ejemplo,

butilhidroxitolueno). Las formulaciones de acuerdo con la invención también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas, o pueden contener más de uno de los compuestos especificados aquí, y en las reivindicaciones en las combinaciones.

Como una alternativa para la 25-hidroxi vitamina D por vía oral, también se contempla la administración intravenosa de la 25-hidroxi vitamina D. En una modalidad, la 25-hidroxi vitamina D es administrada como un bolo intravenoso estéril, de modo opcional, una inyección de un bolo de una composición que resulta en un perfil de liberación sostenida. En otra modalidad, la 25-hidroxi vitamina D es administrada a través de una inyección/infusión gradual, por ejemplo, en un período de 1 a 5 horas, para llevar a cabo una liberación sustancialmente constante o controlada de la 25-hidroxi vitamina D directamente a la DBP en la sangre del paciente. Por ejemplo, la composición puede ser inyectada o infundida en un tratamiento de por lo menos alrededor de 1 hora, por lo menos alrededor de 2 horas, por lo menos alrededor de 3 horas, por lo menos alrededor de 4 horas, por lo menos alrededor de 5 horas, o por lo menos alrededor de 6 horas. En una modalidad, la composición destinada para la administración intravenosa de acuerdo con la presente invención está diseñada para contener una concentración

del(os) compuesto(s) derivado(s) de la 25-hidroxi vitamina D de 1 a 100 mcg por dosis unitaria. Las formulaciones estériles e isotónicas de la 25-hidroxi vitamina D pueden ser preparadas a través de la disolución de la 25-hidroxi
5 vitamina D en etanol absoluto, propilenglicol, u otro solvente apropiado, y de la combinación de la solución resultante con uno o más surfactantes, sales, y conservadores en volúmenes apropiados de agua para inyección. Dichas formulaciones pueden ser administradas de modo lento a partir
10 de jeringas, por ejemplo, a través de cierres de heparina, o a través de la adición a volúmenes mayores de soluciones estériles (por ejemplo, solución salina) siendo continuamente infundidas en el tiempo. En una modalidad, la composición puede ser coinyectada o coinfundida con un agente
15 anticancerígeno.

En otro aspecto, la administración de una cantidad efectiva de una composición de la presente invención puede ser efectiva para lograr de modo seguro niveles suprafisiológicos de la 25-hidroxi vitamina D y/o de la 1,25-
20 dihidroxi vitamina D, es decir, sin causar hipercalcemia y/o hiperfosfatemia.

Ventajosamente, la terapia adjuntiva que comprende la 25-hidroxi vitamina D y un agente que incrementa el riesgo de una hipocalcemia y/o un agente anticancerígeno, de modo

opcional, junto con otros agentes terapéuticos, puede ser administrada por vía oral o intravenosa de acuerdo con las modalidades antes descritas en cantidades de dosificación desde 1 a 100 mcg de 25-hidroxi vitamina D por día, con las

5 cantidades de dosificación preferidas desde 5 a 50 mcg, desde 30mcg hasta 90 mcg, desde 100 mcg hasta 500 mcg, desde 600 mcg hasta 900 mcg, desde 200 mcg hasta 700 mcg, o desde 500 mcg hasta 1000 mcg de 25-hidroxi vitamina D por día. Si la 25-hidroxi vitamina D y un agente que incrementa el riesgo de

10 una hipocalcemia y/o un agente anticancerígeno son coadministrados en combinación con otros agentes terapéuticos, las proporciones de cada uno de los compuestos en la combinación que está siendo administrada será dependiente del estado de la enfermedad en particular al que

15 va dirigido. Por ejemplo, uno puede elegir la administración por vía oral de la 25-hidroxi vitamina D con una o más sales de calcio (previstas como un suplemento de calcio o un aglutinante de fosfato de la dieta), calciomiméticos, ácido nicotínico, hierro, aglutinantes de fosfato, colecalciferol,

20 ergocalciferol, esteroides activos de la Vitamina D, o agentes para el control glicémico y de la hipertensión. Además, uno puede elegir administrar por vía intravenosa la 25-hidroxi vitamina D con colecalciferol, ergocalciferol, esteroides activos de la Vitamina D, o agentes para el control glicémico

y de la hipertensión. En la práctica, se emplean dosis mayores de los compuestos de la presente invención donde el tratamiento terapéutico de un estado de la enfermedad es el final deseado, mientras que las dosis más bajas generalmente son utilizadas con propósitos profilácticos, entendiéndose que la dosificación específica administrada en cualquier caso dado será ajustada de acuerdo con los compuestos específicos que están siendo administrados, la enfermedad a ser tratada, la condición del individuo, y los otros hechos médicos relevantes que pueden modificar la actividad del fármaco o la respuesta del individuo, como es bien conocido por aquellos normalmente versados en la materia.

La presente invención además es explicada a través de los siguientes ejemplos que no deben ser interpretados de manera que limiten el alcance de la presente invención.

Ejemplo 1

Una Modalidad de una Formulación de Liberación Modificada para la Administración Oral

Se combinan cera de abejas amarilla purificada y aceite de coco fraccionado en una proporción de 1:1, y son calentados con mezclado continuo a 75 grados Celsius hasta que se obtiene una mezcla uniforme. La mezcla de la cera es continuamente homogenizada mientras se enfría a aproximadamente 45 grados Celsius. Los compuestos activos, la

25-hidroxi vitamina D₂ y la 25-hidroxi vitamina D₃, se disuelven en etanol absoluto en una proporción de 1:1, y la solución etanólica es añadida, con una homogenización continua, a la mezcla de cera derretida. La cantidad de etanol añadida está en el intervalo de 1 a 2% v/v. El mezclado es continuado hasta que la mezcla se torna uniforme. La mezcla uniforme es cargada en cápsulas de gelatina blanda. Las cápsulas son inmediatamente enjuagadas para eliminar cualquier lubricante(s) del procesamiento, y se sumergen brevemente en una solución acuosa de acetaldehído con la finalidad de entrecruzar la cubierta de gelatina. La concentración de la solución de acetaldehído y el tiempo de inmersión son seleccionados con la finalidad de lograr un reticulación en el grado deseado, como es determinado a través de espectrofotometría cerca del infrarrojo. Las cápsulas finalizadas son lavadas, secadas, y envasadas.

Ejemplo 2

Una Modalidad de una Formulación para la Administración

Intravenosa

El TWEEN Polisorbato 20 es calentado a aproximadamente 10.0 a 15.6°C (50 a 60 grados Fahrenheit), y la 25-hidroxi vitamina D₃, disuelto en un volumen mínimo de etanol absoluto, es añadido con un mezclado continuo. La solución uniforme resultante de la 25-hidroxi vitamina D₃, etanol absoluto y

TWEEN Polisorbato 20 es transferida a un volumen apropiado de agua para inyección, la cual ha sido rociada minuciosamente con nitrógeno para eliminar todo el oxígeno disuelto. Se añaden cloruro de sodio, ascorbato de sodio, fosfato de sodio (dibásico y monobásico), y edetato disódico, seguido por un 5 mezclado suficiente bajo una atmósfera protectora de nitrógeno, para producir una mezcla isotónica homogénea que contiene, por cada 2 mL de volumen unitario: 20 mcg de la 25-hidroxi vitamina D₃; menos de 0.01% de etanol absoluto; 0.40% (p/v) de TWEEN Polisorbato 20; 0.15% (p/v) de cloruro de 10 sodio; 1.00% (p/v) de ascorbato de sodio; 0.75% (p/v) de fosfato de sodio dibásico anhidro; 0.18% (p/v) de fosfato de sodio monobásico monohidratado; y, 0.11% (p/v) de edetato disódico. La mezcla es esterilizada a través de filtración y 15 llenada, con una protección apropiada de la contaminación por oxígeno, en ampollas de vidrio color ámbar que tienen un espacio de cabeza de oxígeno de menos del 1%.

Ejemplo 3

Pruebas Farmacocinéticas en Perros

20 Veinte perros machos Beagle son divididos aleatoriamente en dos grupos comparables, y no reciben Vitamina D suplementaria por los siguientes 30 días. Al finalizar este tiempo, cada perro en el Grupo #1 recibe una cápsula individual de gelatina blanda que contiene 25 mcg de la 25-hidroxi vitamina

D₂ preparada en una formulación de liberación controlada similar a la revelada en el Ejemplo 1. Cada perro en el otro grupo (Grupo #2) recibe una cápsula individual de gelatina blanda de liberación inmediata que contiene 25 mcg de la 25-hidroxi vitamina D₂ disuelta en un aceite de triglicéridos de cadena mediana. Ningún perro ha recibido alimentos durante por lo menos 8 horas antes de la dosificación. La sangre es colectada de cada perro a las 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 9, 15, 24, 36, y 72 horas después de la administración de la dosis. La sangre colectada es analizada para la determinación de los niveles contenidos de la 25-hidroxi vitamina D, y los datos son analizados por cada grupo de tratamiento. Los perros en el Grupo #1 muestran una elevación más lenta y una máxima más baja ($C_{\max}$) en la media de los niveles sanguíneos de la 25-hidroxi vitamina D que los perros en el Grupo #2. Sin embargo, los perros del Grupo #1 muestran una elevación más prolongada en la media de los niveles sanguíneos de la 25-hidroxi vitamina D₂ en relación con los perros del Grupo #2, a pesar del hecho de que la $C_{\max}$ registrada en el Grupo #1 es menor. La media del área bajo la curva (AUC), corregida para los niveles de predosis de fondo (registrada a $t = 0$), es sustancialmente mayor para el Grupo #1 para la 25-hidroxi vitamina D. Estos procedimientos demuestran que la administración de la 25-hidroxi vitamina D₂ en la formulación

descrita en esta invención para los perros resulta en niveles sanguíneos de la 25-hidroxi vitamina D que se elevan de un modo mucho más gradual y permanecen más estables que después de la dosificación con la misma cantidad de la 25-hidroxi vitamina D₂ formulada para la liberación inmediata (en un aceite de triglicéridos de cadena mediana). La mayor AUC calculada para los niveles sanguíneos de la 25-hidroxi vitamina D en el Grupo #1 demuestra que la biodisponibilidad de la 25-hidroxi vitamina D₂ formulada como se describe aquí está marcadamente mejorada.

Ejemplo 4

Pruebas Farmacocinéticas en Voluntarios Normales Saludables

Dieciséis adultos saludables no obesos, de entre 18 y 24 años de edad, participan en un estudio farmacocinético de 11 semanas, en el cual reciben sucesivamente, y en una manera de doble cegado, dos formulaciones de la 25-hidroxi vitamina D₂. Una de las formulaciones (Formulación #1) es una cápsula de gelatina blanda que contiene 100 mcg de la 25-hidroxi vitamina D₂ preparada en una formulación de liberación controlada similar a la revelada en el Ejemplo 1. La otra formulación (Formulación #2) es una cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata de apariencia idéntica, que contiene 100 mcg de la 25-hidroxi vitamina D₂ disuelta en un aceite de triglicéridos de cadena mediana. Para los 60 días

antes del inicio del estudio, y continuando hasta la finalización del estudio, los individuos se abstienen de tomar otros suplementos de la Vitamina D. En los Días 1, 3 y 5 del estudio, todos los individuos proporcionan muestras sanguíneas diurnas en ayuno con la finalidad de establecer los valores basales previos al tratamiento. En la mañana del Día 8, los individuos proporcionan una muestra sanguínea en ayunas adicional ($t = 0$), y son asignados aleatoriamente a uno de los dos grupos de tratamiento. Ambos grupos son dosificados con una cápsula individual de prueba antes de ingerir el desayuno: Un grupo recibe una cápsula de la Formulación #1 y el otro grupo recibe una cápsula de la Formulación #2. Se colecta sangre de cada individuo a las 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 15, 24, 36, 48, 72 y 108 horas después de la administración de la dosis. En la mañana del Día 70, los individuos proporcionan muestras sanguíneas diurnas en ayunas adicionales ($t = 0$) y son dosificados con una cápsula individual de la otra formulación de prueba antes de ingerir el desayuno. Nuevamente se colecta sangre de cada individuo a las 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 15, 24, 36, 48, 72 y 108 horas después de la administración de la dosis. Toda la sangre colectada es analizada para la determinación de los niveles contenidos de la 25-hidroxivitamina D, y los datos son analizados por formulación del

tratamiento después de la corrección para el contenido basal. Se ha encontrado que la Formulación #1 produce una elevación más lenta y una $C_{\max}$ más baja en las medias de los niveles sanguíneos de la 25-hidroxi vitamina D que la Formulación #2.

5 Sin embargo, la Formulación #1 también produce una elevación más prolongada de la media de los niveles sanguíneos de la 25-hidroxi vitamina D_2 en relación con la Formulación #2, a pesar del hecho de que la $C_{\max}$ registrada es más baja. El AUC media para la 25-hidroxi vitamina D_2 es sustancialmente mayor

10 después de la administración de la Formulación #1. Estos procedimientos demuestran que la administración de la 25-hidroxi vitamina D_2 en la formulación descrita en esta invención a adultos humanos saludables resulta en niveles sanguíneos de la 25-hidroxi vitamina D_2 que se elevan de un

15 modo mucho más gradual y permanecen más estables que después de la dosificación con la misma cantidad de la 25-hidroxi vitamina D_2 formulada para la liberación inmediata (en un aceite de triglicéridos de cadena mediana). La mayor AUC calculada para los niveles sanguíneos de la 25-hidroxi

20 vitamina D_2 después de la dosificación con la Formulación #1 demuestra que la biodisponibilidad de la 25-hidroxi vitamina D_2 formulada como se describe aquí es mejor.

Ejemplo 5**Estudio acerca de la Eficacia en Voluntarios Masculinos****Adultos Saludables con Insuficiencia de la Vitamina D**

La efectividad de tres formulaciones diferentes de la
5 Vitamina D en la restauración de los niveles séricos totales
de la 25-hidroxi vitamina D a niveles óptimos (> 30 ng/mL) se
examina en un estudio de 23 días de varones saludables no
obesos diagnosticados con una insuficiencia de la Vitamina D.
Una de las formulaciones (Formulación #1) es una cápsula de
10 gelatina blanda de liberación sostenida que contiene 30 mcg
de la 25-hidroxi vitamina D₃ preparada como se ilustra en
esta invención. La segunda formulación (Formulación #2) es
una cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata de
apariencia idéntica que contiene 50,000 IU de ergocalciferol
15 disuelto en un aceite de triglicéridos de cadena mediana. La
tercera formulación (Formulación #3) es una cápsula de
gelatina blanda de liberación inmediata, también de
apariencia idéntica, que contiene 50,000 IU de colecalciferol
disuelto en un aceite de triglicéridos de cadena mediana. Un
20 total de 100 varones caucásicos y afroamericanos saludables
participan en este estudio, todos los cuales están entre los
30 y los 45 años de edad, y tienen niveles séricos de la 25-
hidroxi vitamina D entre 15 y 29 ng/mL (inclusivo). Todos los
individuos se abstienen de tomar otros suplementos de la

Vitamina D por 60 días antes del inicio del estudio, continuando hasta la finalización del estudio, y de una exposición significativa al sol. En los Días 1 y 2 del estudio, todos los individuos proporcionan muestras

5 sanguíneas diurnas en ayuno con la finalidad de establecer los valores basales previos al tratamiento de los niveles séricos totales de la 25-hidroxi vitamina D. En la mañana del Día 3, los individuos proporcionan una muestra sanguínea adicional en ayunas ($t = 0$), son asignados aleatoriamente a

10 uno de los cuatro grupos de tratamiento, y son dosificados con una cápsula individual de prueba antes de ingerir el desayuno: Los individuos en el Grupo #1 reciben cada uno una cápsula individual de la Formulación #1, y los individuos en los Grupos #2 y #3 reciben cada uno una cápsula individual de

15 la Formulación #2 o la Formulación #3, respectivamente. Los individuos en el Grupo #4 reciben una cápsula de placebo correspondiente. Los individuos en el Grupo #1 reciben cada uno una cápsula adicional de la Formulación #1 en las mañanas de los Días 4 hasta el 22 antes de ingerir el desayuno, pero

20 los individuos en los Grupos #2, #3 y #4 no reciben cápsulas adicionales. Se colecta una muestra sanguínea diurna en ayunas de cada individuo, sin considerar el grupo de tratamiento, en los Días 4, 5, 6, 10, 17 y 23 (o 1, 2, 3, 7, 14 y 20 días después del inicio de la dosificación). Toda la

sangre colectada es analizada para la determinación de los niveles contenidos de 25-hidroxi vitamina D, y los datos son analizados por grupo de tratamiento después de la corrección para los valores basales. Los individuos en los cuatro grupos de tratamiento exhiben medias de los niveles séricos basales de la 25-hidroxi vitamina D de aproximadamente 16 a 18 ng/mL, en base al análisis de las muestras sanguíneas en ayuno colectadas en los Días 1 a 3. Los individuos en el Grupo #4 (grupo control) no muestran cambios significativos en la media de los niveles séricos totales de la 25-hidroxi vitamina D durante el curso del estudio. Los individuos en el Grupo #1 muestran una media en continuo incremento de los niveles séricos totales de la 25-hidroxi vitamina D, alcanzando por lo menos 30 ng/mL para el Día 23. En marcado contraste, los individuos en el Grupo #2 exhiben incrementos marcados en la media de los niveles séricos de la 25-hidroxi vitamina D por los primeros pocos días posteriores a la dosificación, alcanzando un máximo apenas por encima de 25 ng/mL, y luego cayendo rápidamente poco después. Hacia el final del estudio, los niveles séricos totales de la 25-hidroxi vitamina D son significativamente más bajos que los valores basales en el Grupo #2. Los individuos en el Grupo #3 exhiben incrementos continuos en la media de los niveles séricos totales de la 25-hidroxi vitamina D durante las

primeras 2 semanas después de la dosificación con disminuciones graduales, pero progresivas, ocurriendo poco después. Hacia el final del estudio, las medias de los niveles séricos totales de la 25-hidroxi vitamina D están por debajo de los 30 ng/mL. Los datos de este estudio demuestran que la administración de 600 mcg de la 25-hidroxi vitamina D₃, formulada como se describe aquí y administrada a una dosis de 30 mcg por día durante 20 días, es sustancialmente más efectiva en la restauración de los niveles séricos bajos de la 25-hidroxi vitamina D hasta niveles óptimos que las formulaciones de liberación inmediata de 50,000 IU de ergocalciferol o colecalciferol administrados en dosis individuales, como es actualmente recomendado por la NKF y otros expertos renombrados en la terapia oral de reemplazo de la Vitamina D.

Ejemplo 6

Estudio acerca de la Eficacia en Pacientes con Osteoporosis Tratados con un Agente Antirresortivo

La efectividad de la 25-hidroxi vitamina D₃ de liberación oral modificada en la restauración de los niveles séricos totales de la 25-hidroxi vitamina D a niveles óptimos (> 30 ng/mL), y de ese modo, la optimización de la efectividad de un agente antirresortivo en el incremento de la densidad mineral ósea, es examinada en un estudio de 24 meses de

pacientes adultos varones y mujeres con osteoporosis. En un estudio controlado aleatorizado, de doble cegado, los pacientes son tratados con denosumab (60 mg al inicio del tratamiento y nuevamente cada seis meses). Todos los

5 pacientes tratados con denosumab son aleatorizados para recibir un tratamiento oral diario con una cápsula de gelatina blanda que contiene 30 mcg de la 25-hidroxi vitamina D₃ en una formulación de liberación modificada, o 400 IU de la Vitamina D₃ (colecalfiferol) en una formulación de

10 liberación inmediata. Un total de 500 individuos participan en este estudio, 250 varones y 250 mujeres, todos entre los 60 y los 85 años de edad (inclusivo), con marcadores T para la densidad mineral ósea de entre -2.0 y -4.0, y con niveles séricos totales de 25-hidroxi vitamina D menores a 30 ng/mL

15 al momento de la inscripción. Todos los individuos reciben suplementos de calcio (500 mg/día) y se abstienen de tomar otros suplementos de la Vitamina D por 60 días antes del inicio del estudio, continuando hasta la finalización del estudio, y de una exposición significativa al sol. Todos los

20 individuos empiezan con la dosificación diaria con cápsulas de gelatina blanda al inicio del tratamiento con denosumab. Los niveles séricos totales de la 25-hidroxi vitamina D, la PTH, el calcio, el fósforo, los telopéptidos N- y C-, y P1NP, y el calcio, el fósforo y la creatinina urinarios, son

medidos mensualmente. La densidad mineral ósea en cuatro sitios (cadera total, cuello femoral, 1/3 del radio y columna lumbar) se determina a intervalos de modo trimestral.

Después de 3 meses, la dosificación de la cápsula diaria
5 de gelatina blanda es mantenida sin cambios en los pacientes
cuyos niveles séricos totales de la 25-hidroxi vitamina D se
encuentran entre 50 y 90 ng/mL, e incrementada en una cápsula
en los pacientes cuyos niveles séricos totales de la 25-
hidroxi vitamina D están por debajo de 50 ng/mL. La
10 dosificación es inmediatamente reducida en una cápsula por
día en los pacientes cuyos niveles séricos totales de la 25-
hidroxi vitamina D se incrementan por encima de los 100
ng/mL, o cuyos niveles séricos de calcio están confirmados
por encima de 10.3 mg/dL. Después de 6 a 9 meses, todos los
15 individuos exhiben niveles séricos totales de la 25-hidroxi
vitamina D que permanecen esencialmente estables con una
dosificación continua y se elevan hasta aproximadamente 50 a
100 ng/mL con un tratamiento con la 25-hidroxi vitamina D₃ o
hasta aproximadamente 25 a 35 ng/mL con un tratamiento con la
20 Vitamina D₃. En pacientes tratados con la 25-hidroxi vitamina
D₃, la incidencia de la hipocalcemia y la severidad del
hiperparatiroidismo secundario son marcadamente reducidos una
vez que se ha alcanzado una dosificación estable. Sin
embargo, en pacientes tratados con la Vitamina D₃, la

hipocalcemia y el hiperparatiroidismo secundario ocurren con mayor frecuencia. Después de 24 meses de tratamiento, se ha encontrado que los pacientes tratados con denosumab y la 25-hidroxi vitamina D₃ poseen niveles séricos más altos y consistentes de la 25-hidroxi vitamina D₃, y niveles séricos más bajos de la PTH que los pacientes tratados con denosumab y la Vitamina D₃. También se ha encontrado que los pacientes tratados con denosumab y la 25-hidroxi vitamina D₃ tienen mayores incrementos en la densidad mineral ósea que los pacientes tratados con denosumab y la Vitamina D₃. Los datos de este estudio demuestran que la formulación de liberación modificada de la 25-hidroxi vitamina D₃ es efectiva en el incremento de los niveles séricos totales de la 25-hidroxi vitamina D sin causar efectos secundarios no aceptables relacionados con el metabolismo de la PTH y el calcio, y en el aumento de los incrementos en la densidad mineral ósea producida por denosumab.

Ejemplo 7

Estudio acerca de la Eficacia en Pacientes con Cáncer de

Próstata

La efectividad de la 25-hidroxi vitamina D₃ oral liberación modificada en la restauración de los niveles séricos totales de la 25-hidroxi vitamina D a niveles óptimos (mayores que 30 ng/mL), mitigando de ese modo la hipocalcemia iatrogénica y

el hiperparatiroidismo secundario, y en la optimización de la efectividad de un agente antirresortivo en la mitigación de los eventos relacionados con el esqueleto en los pacientes con cáncer de próstata, es examinada en un estudio de 24
5 meses con pacientes varones adultos con cáncer de próstata con metástasis en los huesos y resistente a la castración. En un estudio controlado aleatorizado, de doble cegado, los pacientes son tratados con denosumab (120 mg cada cuatro semanas). Todos los pacientes tratados con denosumab son
10 aleatorizados para recibir un tratamiento oral diario con una cápsula de gelatina blanda que contiene 30 mcg de la 25-hidroxi vitamina D₃ en una formulación de liberación modificada o 400 IU de la Vitamina D₃ en una formulación de liberación inmediata. Un total de 500 individuos participan
15 en este estudio, todos de 18 o más años de edad con cáncer de próstata confirmado histológicamente. Antes de la admisión en el estudio, los pacientes tenían que haber recibido un tratamiento para el cáncer de próstata (por ejemplo, terapia de privación de andrógenos u orquiectomía bilateral durante
20 por lo menos 6 meses), tener niveles séricos totales de testosterona menores que 50 ng/dL, y tener tres pruebas consecutivas con niveles del PSA en aumento separadas durante por lo menos 2 semanas con las últimas dos mediciones del PSA mayores que o iguales a 1.0 µg/L. Todos los pacientes tienen

niveles séricos totales de la 25-hidroxi vitamina D menores que 30 ng/mL al momento de la inscripción. Todos los pacientes reciben un escaneo óseo con radioisótopos durante el chequeo con escaneos posteriores a través de TC, IRM, o radiografía simple, en caso de ser necesarias, para confirmar las metástasis en los huesos. Todos los individuos reciben suplementos de calcio (500 mg/día), y se abstienen de tomar otros suplementos de la Vitamina D por 60 días antes del inicio del estudio, continuando hasta la finalización del estudio, y de una exposición significativa al sol.

Todos los individuos empiezan con la dosificación diaria con cápsulas de gelatina blanda al inicio del tratamiento con denosumab. Los niveles séricos totales de la 25-hidroxi vitamina D, la PTH, el calcio, el fósforo, los telopeptidos N- y C-, y P1NP, y el calcio, el fósforo y la creatinina urinarios, son medidos mensualmente. Los escaneos óseos radiográficos son llevados a cabo cada 6 meses para la detección de las metástasis esqueléticas, con una segunda modalidad de escaneo (TC, IRM, o radiografía simple) usado para la confirmación del diagnóstico de cualquier metástasis detectada. La densidad mineral ósea en cuatro sitios (cadera total, cuello femoral, 1/3 del radio y columna lumbar) se determina al inicio del estudio y a partir de ahí a intervalos anuales. Después de 3 meses, la dosificación

diaria de las cápsulas de 25-hidroxi vitamina D₃ se mantiene sin cambios en pacientes cuyos niveles séricos totales de la 25-hidroxi vitamina D se encuentra entre 50 y 90 ng/mL, y se incrementa en una cápsula de 30 mcg en pacientes cuyos
5 niveles séricos totales de la 25-hidroxi vitamina D están por debajo de 50 ng/mL. La dosificación es inmediatamente reducida en una cápsula de 30 mcg por día en pacientes cuyos niveles séricos totales de la 25-hidroxi vitamina D se incrementan por encima de 100 ng/mL o cuyos niveles séricos
10 de calcio están confirmados por encima de 10.3 mg/dL.

Después de 6 meses a 9 meses, todos los individuos exhiben niveles séricos totales de la 25-hidroxi vitamina D esencialmente estables en un intervalo de 50 ng/mL a 90 ng/mL con un tratamiento con la 25-hidroxi vitamina D₃ o entre
15 aproximadamente 25 ng/mL a 35 ng/mL con el tratamiento con la Vitamina D₃. En los pacientes tratados con la 25-hidroxi vitamina D₃, la incidencia de la hipocalcemia y la severidad del SHPT y la hipercalcemia está marcadamente reducida una vez que se ha logrado una dosificación estable. En contraste,
20 los pacientes tratados con Vitamina D₃ exhiben hipercalcemia y SHPT con una mayor frecuencia. Después de 24 meses de tratamiento, se ha encontrado que los pacientes tratados con denosumab y 25-hidroxi vitamina D₃ tienen niveles séricos más altos y consistentes de 25-hidroxi vitamina D₃ y niveles

séricos más bajos de la PTH que los pacientes tratados con denosumab y la vitamina D₃. Se ha encontrado que los pacientes tratados con denosumab y la 25-hidroxi vitamina D₃ poseen una incidencia significativamente menor de hipocalcemia, niveles plasmáticos reducidos de la PTH e incrementos mayores en la densidad mineral ósea y tienen un tiempo significativamente retardado para el primer SRE posterior al tratamiento, en comparación con los pacientes tratados con denosumab y la Vitamina D₃. Los datos a partir de este estudio demuestran que la formulación de liberación modificada de la 25-hidroxi vitamina D₃ es efectiva en el incremento de los niveles séricos de la 25-hidroxi vitamina D sin causar efectos secundarios no aceptables relacionados con el metabolismo de la PTH y el calcio, y en la mitigación de la hipocalcemia y el aumento de los incrementos en la densidad mineral ósea y el tiempo retardado para la primera metástasis en los huesos producida por denosumab.

Ejemplo 8

Estudio acerca de la Eficacia en Pacientes con Cáncer de mama

La efectividad de la 25-hidroxi vitamina D₃ oral de liberación modificada en la restauración de los niveles séricos totales de la 25-hidroxi vitamina D a niveles óptimos (mayores que 30 ng/mL), mitigando de ese modo la hipocalcemia y el SHPT, y la optimización de la efectividad de denosumab

en la mitigación de los SRE en los pacientes con cáncer de mama, es examinada en un estudio de 24 meses con pacientes mujeres adultas con cáncer de mama. En un estudio controlado aleatorizado, de doble cegado, los pacientes son tratados con

5 denosumab (120 mg cada cuatro semanas). Todos los pacientes tratados con denosumab son aleatorizados para recibir un tratamiento oral diario con una cápsula de gelatina blanda que contiene 30 mcg de la 25-hidroxi vitamina D₃ en una formulación de liberación modificada o 400 IU de

10 colecalciferol en una formulación de liberación inmediata. Todos los individuos que participan en este estudio tienen 18 o más años de edad con adenocarcinoma de seno confirmado citológicamente o histológicamente, y evidencia radiográfica actual o previa (rayos X, TC o IRM) de por lo menos una

15 metástasis en los huesos. Todos los individuos reciben suplementos de calcio (500 mg/día) y se abstienen de tomar otros suplementos de la Vitamina D por 60 días antes del inicio del estudio, continuando hasta la finalización del estudio, y de una exposición significativa al sol. Todos los

20 individuos empiezan con la dosificación diaria con cápsulas de gelatina blanda al inicio del tratamiento con denosumab. Los niveles séricos totales de la 25-hidroxi vitamina D, la PTH, el calcio, el fósforo, los telopeptidos N- y C-, y P1NP, y el calcio, el fósforo y la creatinina urinarios, son

medidos mensualmente. Los escaneos óseos radiográficos son llevados a cabo cada 6 meses para controlar las metástasis esqueléticas, con una segunda modalidad de escaneo (TC, IRM, o radiografía simple) usada para confirmar cualquier metástasis detectada. La densidad mineral ósea en cuatro sitios (cadera total, cuello femoral, 1/3 del radio y columna lumbar) se determina al inicio del estudio, y a partir de ahí, a intervalos anuales. Después de 3 meses, la dosificación diaria de la cápsula de gelatina blanda es mantenida sin cambios en pacientes cuyos niveles séricos totales de la 25-hidroxi vitamina D se encuentran entre 50 y 90 ng/mL, e incrementada en una cápsula de un mcg en pacientes cuyos niveles séricos totales de la 25-hidroxi vitamina D están por debajo de 50 ng/mL. La dosificación es inmediatamente reducida en una cápsula por día en pacientes cuyos niveles séricos totales de la 25-hidroxi vitamina D se incrementan por encima de 100 ng/mL o cuyos niveles séricos de calcio están confirmados por encima de 10,3 mg/dL. Después de 6 a 9 meses, los niveles séricos totales de la 25-hidroxi vitamina D de los individuos permanecen esencialmente estables con una dosificación continua, y se elevan hasta un nivel de entre aproximadamente 50 ng/mL y aproximadamente 90 ng/mL con el tratamiento con la 25-hidroxi vitamina D₃ o hasta aproximadamente 25 a 35 ng/mL con el tratamiento con

colecalfiferol.

En los pacientes tratados con la 25-hidroxi vitamina D₃, la incidencia de la hipocalcemia y la severidad del hiperparatiroidismo secundario están marcadamente reducidos una vez que se ha logrado una dosificación estable. Sin embargo, en los pacientes tratados con la vitamina D₃, la hipocalcemia y el hiperparatiroidismo secundario ocurren con una mayor frecuencia. Después de 24 meses de tratamiento, se ha encontrado que los pacientes tratados con denosumab y 25-hidroxi vitamina D₃ tienen niveles séricos más altos y consistentes de la 25-hidroxi vitamina D₃ y niveles séricos más bajos de la PTH que los pacientes tratados con denosumab y la vitamina D₃. Se ha encontrado que los pacientes tratados con denosumab y la 25-hidroxi vitamina D₃ tienen una incidencia significativamente menor de la hipocalcemia e incrementos mayores en la densidad mineral ósea y tienen un tiempo significativamente retardado para una metástasis en los huesos adicional, en comparación con los pacientes tratados con denosumab y la Vitamina D₃. Los datos a partir de este estudio demuestran que la formulación de liberación modificada de la 25-hidroxi vitamina D₃ es efectiva en el incremento de los niveles séricos totales de la 25-hidroxi vitamina D sin causar efectos secundarios no aceptables relacionados con el metabolismo de la PTH y el calcio, y en

la mitigación de la hipocalcemia y el aumento de los incrementos en la densidad mineral ósea y en el tiempo retardado para la metástasis en los huesos producida por denosumab.

5 **Ejemplo 9**

Estudio acerca de la Seguridad en Pacientes con una Enfermedad Ósea Metastásica que están recibiendo un Tratamiento con un Agente Antirresortivo

La seguridad y la tolerabilidad de la 25-hidroxi vitamina D₃ oral de liberación modificada es examinada en un estudio de
10 etiqueta abierta, de dosis repetida en pacientes adultos diagnosticados con metástasis en los huesos que se originan a partir de cáncer de mama o de próstata, que están recibiendo un tratamiento en curso con denosumab o con ácido zoledrónico
15 durante por lo menos 3 meses. Al inicio del estudio, todos los pacientes tienen niveles plasmáticos de la PTH mayores que 70 pg/mL como evidencia del SHPT, niveles séricos de calcio menores que 9.8 mg/dL, localización de la relación Ca:Cr urinaria ≤ 0.25 (≤ 250 mg/g de creatinina) y una tasa
20 estimada de filtración glomerular mayores que 15 mL/min/1.73 m². Veinticuatro (24) pacientes diagnosticados con metástasis en los huesos posteriores a un carcinoma de seno o de páncreas son tratados por hasta 52 semanas con una o más cápsulas que contienen 30 mcg de la 25-hidroxi vitamina D₃ en

una formulación de liberación modificada. Denosumab o el ácido zoledrónico son administrados de acuerdo con la norma típica de cuidado para la condición de cada paciente. Los pacientes cuyas normas típicas de cuidado requieren de una suplementación con vitamina D y/o calcio reciben menos de 1000 mg/día de calcio elemental y/o 2000 IU/día o menos de vitamina D (ergocalciferol y/o colecalciferol). Los pacientes no reciben ningún otro análogo de la vitamina D (por ejemplo, calcitriol, paricalcitol, doxercalciferol, etc.).

El estudio de 52 semanas consiste de una fase de escalamiento de la dosis de 40 semanas, seguida por una fase de mantenimiento de 12 semanas. Hacia el final de la fase de mantenimiento, existe una fase de seguimiento de dos semanas. Al inicio del estudio, todos los pacientes reciben una dosis diaria inicial de 30 mcg de la 25-hidroxi vitamina D₃, la cual es incrementada en intervalos de cuatro semanas durante el curso de la fase de escalamiento de la dosis hasta una dosis diaria máxima de 300 mcg. La dosis diaria lograda hacia el final del estudio de escalamiento de la dosis es la dosis diaria administrada durante la fase de mantenimiento. Los pacientes que exhiben un nivel sérico de calcio de ≤ 10.3 mg/dL del curso del estudio así reciben una dosis diaria de: 30 mcg de la 25-hidroxi vitamina D₃ al inicio del estudio; 60 mcg de la 25-hidroxi vitamina D₃ después de 4 semanas; 90 mcg

de la 25-hidroxi vitamina D₃ a las 8 semanas; 120 mcg de la 25-hidroxi vitamina D₃ a las 12 semanas; 150 mcg de la 25-hidroxi vitamina D₃ a las 16 semanas; 180 mcg de la 25-hidroxi vitamina D₃ a las 20 semanas; 210 mcg de la 25-hidroxi
5 vitamina D₃ a las 24 semanas; 240 mcg de la 25-hidroxi vitamina D₃ a las 28 semanas; 270 mcg de la 25-hidroxi vitamina D₃ a las 32 semanas; y 300 mcg de la 25-hidroxi vitamina D₃ a las 36 semanas y durante la fase de mantenimiento. Los pacientes que exhiben un nivel sérico de
10 calcio que excede de 10.3 mg/dL durante dos visitas consecutivas suspenderán la dosificación hasta que el nivel sérico de calcio vuelve a $\leq$ 10.0 mg/dL, y luego continúan el tratamiento a una dosis diaria reducida e ingresan en una fase de mantenimiento de 12 semanas, seguida por un período
15 de seguimiento de 2 semanas.

Las muestras sanguíneas son colectadas en intervalos de 2 semanas para el control de los niveles séricos de calcio y fósforo. Las muestras son colectadas en intervalos de 4 semanas para el control de los niveles plasmáticos de la PTH y el PTHrP, y los niveles séricos totales de la 25-hidroxi
20 vitamina D, la 24,25-dihidroxi vitamina D₃, el calcitriol, y el calcifediol libre y total. Los metabolitos séricos derivados de la vitamina D y los marcadores del metabolismo óseo, la función inmunitaria, y la carga de los tumores son

medidos al inicio de la fase de escalamiento de la dosis, y al inicio y final de la fase de mantenimiento. Las muestras de orina son colectadas a intervalos de 4 semanas para el control de la relación Ca/Cr y la química urinaria. El genotipo de la proteína de unión a la vitamina D es determinado para cada individuo al inicio de la fase de escalamiento de la dosis.

Los niveles séricos de calcio se incrementan gradualmente en la fase de escalamiento de la dosis mientras que los niveles plasmáticos de la PTH se reducen. Cuando los niveles plasmáticos de la PTH son suprimidos de modo excesivo, los niveles séricos de calcio se incrementan más rápidamente con un escalamiento continuo de la dosis, incrementando el riesgo de una hipercalcemia. Los pacientes exhiben incrementos significativos en los niveles séricos totales de la 25-hidroxi vitamina D, la 1,25-dihidroxi vitamina D, y la 24,25-dihidroxi vitamina D, y reducciones en los niveles plasmáticos de la PTH. Los pacientes que reciben el nivel de dosis inicial de 30 mcg de la 25-hidroxi vitamina D₃ exhiben una media en los niveles séricos de la 25-hidroxi vitamina D de aproximadamente 50 ng/mL. Los pacientes que reciben el nivel de dosis de 90 mcg de la 25-hidroxi vitamina D₃ exhiben una media en los niveles séricos de la 25-hidroxi vitamina D de aproximadamente 100 mg/mL. Los pacientes que

reciben el nivel de dosis más alto de 300 mcg de la 25-hidroxi vitamina D₃ exhiben una media en los niveles séricos de la 25-hidroxi vitamina D de aproximadamente 200 a aproximadamente 300 ng/mL, por ejemplo, aproximadamente 230
5 ng/mL. Los datos a partir de este estudio demuestran que una formulación de liberación modificada de la 25-hidroxi vitamina D₃ es efectiva en el incremento de los niveles séricos totales de la 25-hidroxi vitamina D, sin causar efectos secundarios no aceptables relacionados con el
10 metabolismo de la PTH y el calcio.

Ejemplo 10

Estudio acerca de la Eficacia en Pacientes con una Enfermedad Ósea Metastásica que están recibiendo un Tratamiento con un Agente Antirresortivo

15 La efectividad de la 25-hidroxi vitamina D₃ oral de liberación modificada en el incremento de los niveles séricos de la 25-hidroxi vitamina D y de la 1,25-dihidroxi vitamina D, y en el retraso del progreso del cáncer, es examinada en un estudio de 6 meses aleatorizado, de doble cegado,
20 controlado por placebo, de pacientes adultos diagnosticados con metástasis en los huesos que se originan a partir de cáncer de mama o de próstata, que están recibiendo un tratamiento en curso con denosumab o ácido zoledrónico durante por lo menos 3 meses. Los pacientes son tratados con

una o más cápsulas que contienen 30 mcg de la 25-hidroxi vitamina D₃ en una formulación de liberación modificada o placebo. Denosumab o ácido zoledrónico son administrados de acuerdo con la norma típica de cuidado para la condición de cada paciente. Los pacientes cuyas normas típicas de cuidado requieren de una suplementación con vitamina D y/o calcio reciben menos de 1000 mg/día de calcio elemental y/o 2000 IU/día o menos de vitamina D (ergocalciferol y/o colecalciferol). Las muestras son colectadas a intervalos mensuales para el control de los niveles séricos y urinarios de calcio, los niveles plasmáticos de la PTH, y los niveles séricos totales de la 25-hidroxi vitamina D. Los marcadores séricos de la carga de los tumores y del metabolismo óseo, así como del progreso del cáncer, son evaluados a intervalos de 3 meses.

Se ha encontrado que los pacientes tratados con la 25-hidroxi vitamina D₃ tienen un mayor incremento en los niveles séricos de calcio, y una reducción en los niveles plasmáticos de la PTH, llevando a un riesgo reducido de hipocalcemia en comparación con los pacientes que reciben el placebo. Los pacientes tratados con denosumab o ácido zoledrónico y 25-hidroxi vitamina D exhiben un retraso incrementado en el tiempo para una metástasis adicional en los huesos, en comparación con los pacientes que reciben denosumab o ácido

zoledrónico en combinación con un placebo. Los datos a partir de este estudio demuestran que la formulación de liberación modificada de la 25-hidroxi vitamina D₃ es efectiva en el incremento de los niveles séricos totales de la 25-hidroxi vitamina D, la 1,25-dihidroxi vitamina D, y en el retraso del progreso del cáncer, sin causar efectos secundarios no aceptables relacionados con el metabolismo de la PTH y el calcio.

Ejemplo 11

10 Estudio acerca de la Eficacia en Pacientes con una Enfermedad Ósea Metastásica que están recibiendo un Tratamiento con un Agente Antirresortivo para la Prevención de SRE

La efectividad de la 25-hidroxi vitamina D₃ oral de liberación modificada en el retraso del tiempo para el primer SRE posterior al tratamiento es examinada en estudios aleatorizados, de doble cegado, controlados por placebo, de 24 meses, de varones adultos con cáncer de próstata con metástasis en los huesos y resistente a la castración, o mujeres adultas con cáncer de mama con metástasis en los huesos independiente de estrógeno, que están recibiendo un tratamiento en curso con denosumab o ácido zoledrónico durante por lo menos 3 meses. Los pacientes son tratados con una o más cápsulas que contienen 30 mcg de la 25-hidroxi vitamina D₃ en una formulación de liberación modificada o

placebo. Denosumab o ácido zoledrónico son administrados de acuerdo con la norma típica de cuidado para la condición de cada paciente. Los pacientes son controlados por SRE, incluso a través de técnicas de escaneo no invasivas apropiadas, y marcadores séricos de la carga de los tumores y metabolismo óseo a intervalos de 3 meses, y a intervalos mensuales para los niveles séricos y urinarios de calcio, y para los niveles plasmáticos de la PTH. El progreso del cáncer es controlado a intervalos de modo trimestral.

Se ha encontrado que los pacientes tratados con la 25-hidroxi vitamina D₃ tienen un mayor incremento en los niveles séricos de calcio, y una reducción en los niveles plasmáticos de la PTH, llevando a un riesgo reducido de la hipocalcemia en comparación con los pacientes que reciben el placebo. Los pacientes tratados con denosumab o ácido zoledrónico y la 25-hidroxi vitamina D exhiben un retraso incrementado en el tiempo para una metástasis adicional en los huesos o un SRE, en comparación con los pacientes que reciben denosumab o ácido zoledrónico, en combinación con un placebo. Los datos a partir de este estudio demuestran que la 25-hidroxi vitamina D₃ es efectiva en el incremento de modo significativo del tiempo observado para un SRE posterior al tratamiento, y en la inhibición del progreso del tumor en comparación con un placebo.

Ejemplo 12**Estudio de Eficacia de la Terapia Combinada que Comprende 25-hidroxi vitamina D y Cinacalcet en Pacientes con CKD**

La eficacia de una composición que comprende 25-
5 hidroxivitamina D3 de liberación modificada y cinacalcet de liberación inmediata para prevenir y tratar la hipocalcemia y tratar el hiperparatiroidismo secundario se examina en un estudio aleatorizado, doble ciego de pacientes adultos que tienen CKD. Los pacientes que tienen CKD en diálisis (es
10 decir, que tienen CKD Fase 5), y no en diálisis (es decir, que tienen CKD Fase 1, 2, 3 o 4) se tratan diariamente con terapia de combinación que comprende al menos una cápsula que comprende 30 mcg a 100 mcg de 25-hidroxi vitamina D en una primera región y 1 mg a 100 mg de cinacalcet HCl en una
15 segunda región y se comparan con pacientes que reciben placebo o 25-hidroxi vitamina D o cinacalcet solo. Todos los pacientes tienen niveles séricos de 25-hidroxivitamina D en total inferiores a 30 ng/mL en el momento de la inclusión. La 25-hidroxi vitamina D total en suero, la hormona
20 paratiroidea, el calcio y el fósforo se miden antes del tratamiento y luego mensualmente.

Después de uno a tres meses, todos los pacientes que reciben la terapia combinada muestran niveles séricos de 25-hidroxi vitamina D esencialmente estables en un intervalo de

50 ng/mL a 90 ng/mL y la incidencia de hipocalcemia y gravedad del hiperparatiroidismo secundario es marcadamente reducida. Los pacientes con CKD en diálisis exhiben mejoras en los niveles séricos de 25-hidroxi vitamina D, calcio y
5 hormona paratiroidea después del tratamiento con la terapia combinada, a pesar de tener una función renal muy reducida o nula. Los pacientes que tienen insuficiencia renal crónica que no reciben diálisis reciben una hipocalcemia comparable a los pacientes con insuficiencia renal crónica que no reciben
10 diálisis, en contraste con informes anteriores que indican que los pacientes tratados con cinacalcet con enfermedad renal crónica que no estaban en diálisis tenían un mayor riesgo de hipocalcemia en comparación con pacientes tratados con cinacalcet con CKD en diálisis.

15 La descripción precedente ha resumido, en general, los aspectos destacados de la invención. En referencia a eso, tiene que haber un entendimiento claro de que la presente invención no está limitada al método o detalle de la fabricación, la composición química, o la aplicación de uso
20 descritos aquí. Cualquier otra variación de la fabricación, la composición química, el uso, o la aplicación debe ser considerada aparente como una modalidad alternativa de la presente invención. Otras ventajas y una apreciación más completa de las adaptaciones específicas, las variaciones de

la composición, y los atributos físicos y químicos de esta invención serán obtenidas tras la examinación de la descripción detallada.

Además, se entiende que la fraseología y la terminología
5 usadas aquí sirven con el propósito de la descripción, y no deben ser consideradas como limitantes. A lo largo de la descripción y las reivindicaciones siguientes, a menos que el contexto lo requiera de otro modo, el uso de "incluye/incluso", "que tiene", y "que comprende", y las
10 variaciones de los mismos, se considera que aquí incluyen los enteros y los pasos establecidos, y los equivalentes de los mismos, así como los ítems adicionales, y los equivalentes de los mismos.

A lo largo de la descripción, en donde las composiciones
15 están descritas de modo que incluyen los componentes o los materiales, se contempla que las composiciones también pueden consistir esencialmente de, o consisten de, cualquier combinación de los componentes o los materiales descritos, a menos que se describa de otro modo. De la misma manera, en
20 donde los métodos sean descritos de modo que incluyen pasos particulares, se contempla que los métodos también pueden consistir esencialmente de, o consisten de, cualquier combinación de los pasos descritos, a menos que se describa de otro modo. La invención descrita aquí de modo ilustrativo

puede ser practicada de modo apropiado en la ausencia de cualquier elemento o paso que no esté descrito aquí de forma específica.

La descripción precedente es brindada solo para la
5 claridad del entendimiento, no debe entenderse ninguna limitación innecesaria a partir de ahí, ya que las modificaciones dentro del alcance de la presente invención pueden ser aparentes para aquellos normalmente versados en la materia. Todas las patentes, publicaciones, y referencias
10 citadas aquí por ende son completamente incorporadas por referencia. En caso de conflicto entre la presente invención y las patentes, publicaciones y referencias incorporadas, la presente invención debe controlarse.

Las modalidades contempladas a la vista de la
15 descripción anterior incluyen las descritas en los siguientes párrafos numerados.

1. Una formulación farmacéutica para administración oral que comprende (a) un compuesto de 25-hidroxi vitamina D y (b) un agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia,
20 opcionalmente cinacalcet o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. La formulación farmacéutica del párrafo 1, que comprende una primera región que comprende el compuesto de 25-hidroxi vitamina D y una segunda región que comprende el

agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia.

2a. La formulación farmacéutica del párrafo 2, en donde la primera región es físicamente distinta de la segunda región, opcionalmente separada por al menos una cubierta de cápsula o contenida dentro de cámaras separadas, y/o la
5 composición de la primera región es diferente de la composición de la segunda región.

3. La formulación farmacéutica del párrafo 2 o 2a, donde la primera región que comprende el compuesto 25-hidroxi
10 vitamina D comprende además un excipiente farmacéuticamente aceptable, o la segunda región que comprende el agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia comprende además un excipiente farmacéuticamente aceptable, o ambos cada una de las regiones primera y segunda comprende además un excipiente
15 farmacéuticamente aceptable.

4. La formulación farmacéutica de uno cualquiera de los párrafos 1-3, que comprende una matriz que se une de forma liberable y libera de manera controlable el compuesto 25-hidroxi vitamina D en la primera región, comprendiendo la
20 matriz adicionalmente la segunda región que comprende el agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia.

5. La formulación farmacéutica de cualquiera de los párrafos 1-4, que comprende una matriz de cera que comprende la primera región que comprende el compuesto de 25-hidroxi

vitamina D, un agente de liberación controlada, un emulsionante, un potenciador de la absorción y un agente estabilizante, la matriz de cera opcionalmente que comprende adicionalmente la segunda región que comprende el agente que
5 aumenta el riesgo de hipocalcemia.

6. La formulación farmacéutica de cualquiera de los párrafos 1-5, que comprende una matriz que comprende la primera región que comprende el compuesto 25-hidroxi vitamina D, aproximadamente 20% en peso de parafina, aproximadamente
10 20% en peso a aproximadamente 25% en peso de monoestearato de glicerol, aproximadamente 10% en peso una mezcla de lauroil macrogolglycéricidos y lauroil polioxilglycéricidos, aproximadamente 30% en peso a aproximadamente 35% en peso de aceite mineral, y aproximadamente 10% en peso a
15 aproximadamente 15% en peso de hidroxipropil metilcelulosa, comprendiendo la matriz adicionalmente la segunda región que comprende el agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia.

7. La formulación farmacéutica de uno cualquiera de los párrafos 1-6, caracterizada por un perfil de disolución in
20 vitro que proporciona la liberación del compuesto de 25-hidroxi vitamina D de aproximadamente 20% a aproximadamente 40% a las 2 horas, al menos 35% a las 6 horas, y a al menos 70% a las 12 horas.

8. La formulación farmacéutica de cualquiera de los

párrafos 1-7, caracterizada por un perfil de disolución in vitro que proporciona la liberación del agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia de al menos 50% a los 30 minutos.

9. La formulación farmacéutica de uno cualquiera de los párrafos 1-8, en donde la formulación comprende una cápsula que tiene una cubierta dura.

10. La formulación farmacéutica de uno cualquiera de los párrafos 1-8, en donde la formulación comprende una cápsula blanda.

11. La formulación farmacéutica de cualquiera de los párrafos 1-10, que comprende la segunda región que comprende el agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia dispuesta en una primera cubierta de cápsula y la primera región que comprende el compuesto de 25-hidroxi vitamina D dispuesta en la segunda cubierta de cápsula, la segunda cubierta de cápsula que está dispuesta dentro de la primera cubierta de cápsula.

12. La formulación farmacéutica de uno cualquiera de los párrafos 1-11, que comprende el agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia en forma granular.

13. La formulación farmacéutica de cualquiera de los párrafos 1-12, que comprende una región central, comprendiendo la primera región el compuesto de 25-hidroxi vitamina D y una región externa que comprende la segunda

región que comprende el agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia.

14. La formulación farmacéutica de uno cualquiera de los párrafos 1-13, en donde la segunda región que comprende el agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia está dispuesta dentro de un recubrimiento.

15. La formulación farmacéutica del párrafo 14, en donde el recubrimiento está dispuesto sobre al menos un nonpareil.

16. La formulación farmacéutica del párrafo 15, en la que uno o más nonpareils recubiertos se mezclan con la primera región que comprende el compuesto de 25-hidroxi vitamina D en una solución no acuosa, estando dispuesta la mezcla en una cubierta de cápsula.

17. La formulación farmacéutica del párrafo 15, en donde la primera región que comprende el compuesto 25-hidroxi vitamina D está dispuesta en una primera cámara de una cápsula de dos cámaras, y uno o más nonpareils recubiertos están dispuestos en una segunda cámara de la cápsula de dos cámaras.

18. La formulación farmacéutica de uno cualquiera de los párrafos 1-17, en donde el agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia se formula para una liberación rápida.

19. La formulación farmacéutica de cualquiera de los párrafos 1-18, en donde el compuesto de 25-hidroxi vitamina D

es 25-hidroxi vitamina D₂, 25-hidroxi vitamina D₃, o una combinación de los mismos.

20. La formulación farmacéutica del párrafo 19, en donde el compuesto de 25-hidroxi vitamina D es 25-hidroxi vitamina D₃.

21. La formulación farmacéutica de uno cualquiera de los párrafos 1-20, que comprende el compuesto de 25-hidroxi vitamina D en una cantidad entre aproximadamente 1 mcg y aproximadamente 1000 mcg.

22. La formulación farmacéutica de uno cualquiera de los párrafos 1-21, que comprende el compuesto 25-hidroxi vitamina D en una cantidad entre aproximadamente 1 mcg y aproximadamente 100 mcg.

23. La formulación farmacéutica de uno cualquiera de los párrafos 1-22, que comprende el agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia en una cantidad entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 100 mg.

24. La formulación farmacéutica de uno cualquiera de los párrafos 1-23, en donde el agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia comprende cinacalcet o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25. La formulación farmacéutica del párrafo 24, en donde el cinacalcet o sal farmacéuticamente aceptable del mismo comprende cinacalcet HCl.

26. La formulación farmacéutica de cualquiera de los párrafos 1 a 25, que comprende adicionalmente un desintegrante, opcionalmente en una cantidad de aproximadamente 1% en peso a 10% en peso.

5 27. La formulación farmacéutica de uno cualquiera de los párrafos 2 a 26, en donde la región que comprende el agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 40% en peso de cinacalcet o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
10 de aproximadamente 45% a aproximadamente 85% en peso de al menos un diluyente, y de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% en peso de al menos un disgregante, que comprende opcionalmente además de aproximadamente 1% a aproximadamente 5% en peso de al menos un aglutinante, donde el porcentaje
15 del peso es relativo al peso total de la región.

28. La formulación farmacéutica de uno cualquiera de los párrafos 2 a 26, en donde la región que comprende el agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia comprende: (a) de aproximadamente 10% a aproximadamente 40% en peso de
20 cinacalcet o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (b) de aproximadamente 40% a aproximadamente 75% en peso de celulosa microcristalina; (c) de aproximadamente 5% a aproximadamente 35% en peso de almidón; (d) de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% en peso de

crospovidona; (e) de aproximadamente 0.05% a aproximadamente 1.5% en peso de dióxido de silicio coloidal; y (f) de aproximadamente 0.05% a aproximadamente 1.5% en peso de estearato de magnesio; en donde el porcentaje en peso es
5 relativo al peso total de la región.

29. La formulación farmacéutica de uno cualquiera de los párrafos 2 a 26, en donde la región que comprende el agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia comprende: (a) de aproximadamente 10% a aproximadamente 40% en peso de
10 cinacalcet o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (b) de aproximadamente 40% a aproximadamente 75% en peso de celulosa microcristalina; (c) de aproximadamente 1% a aproximadamente 5% en peso de povidona; (d) de aproximadamente 5% a aproximadamente 35% en peso de almidón;
15 (e) de aproximadamente 0.05% a aproximadamente 1.5% en peso de dióxido de silicio coloidal; y (f) de aproximadamente 0.05% a aproximadamente 1.5% en peso de estearato de magnesio; en donde el porcentaje en peso es relativo al peso total de la región.

20 30. La formulación farmacéutica de uno cualquiera de los párrafos 2 a 26, en donde la región que comprende el agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia comprende: (a) de aproximadamente 10% a aproximadamente 40% en peso de cinacalcet o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(b) de aproximadamente 40% a aproximadamente 75% en peso de celulosa microcristalina; (c) de aproximadamente 15% a aproximadamente 50% en peso de almidón; (d) de aproximadamente 0.05% a aproximadamente 1.5% en peso de dióxido de silicio coloidal; y (e) de aproximadamente 0.05% a aproximadamente 1.5% en peso de estearato de magnesio; donde el porcentaje en peso es relativo al peso total de la región.

31. La formulación farmacéutica de uno cualquiera de los párrafos 2 a 26, en donde la región que comprende el agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia comprende: (a) de aproximadamente 10% a aproximadamente 40% en peso de cinacalcet o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (b) de aproximadamente 40% a aproximadamente 75% en peso de celulosa microcristalina; (c) de aproximadamente 1% a aproximadamente 5% en peso de povidona; (d) de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% en peso de un disgregante seleccionado del grupo que consiste en croscarmelosa, almidón glicolato sódico, celulosa reticulada, polímeros reticulados, almidones reticulados, y combinaciones de los mismos; (e) de aproximadamente 0.05% a aproximadamente 1.5% en peso de dióxido de silicio coloidal; y (f) de aproximadamente 0.05% a aproximadamente 1.5% en peso de estearato de magnesio; donde el porcentaje en peso es relativo al peso total de la región.

32. La formulación farmacéutica de uno cualquiera de los párrafos 2 a 26, en donde la región que comprende el agente que aumenta el riesgo de hipocalcemia comprende: (a) de aproximadamente 10% a aproximadamente 40% en peso de cinacalcet o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (b) de aproximadamente 40% a aproximadamente 75% en peso de celulosa microcristalina; (c) de aproximadamente 1% a aproximadamente 5% en peso de un aglutinante seleccionado del grupo que consiste en gelatina, goma arábiga, tragacanto, ácido algínico, celulosa, metil celulosa, etil celulosa, HPMC, HPC, carboximetil celulosa sódica, PEG, PVA, polimetacrilato, polivinilcaprolactama y combinaciones de los mismos; (d) de aproximadamente 5% a aproximadamente 35% en peso de almidón; (e) de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% en peso de crospovidona; (f) de aproximadamente 0.05% a aproximadamente 1.5% en peso de dióxido de silicio coloidal; y (g) de aproximadamente 0.05% a aproximadamente 1.5% en peso de estearato de magnesio; en donde el porcentaje en peso es relativo al peso total de la región.

33. Un método para controlar la hipocalcemia iatrogénica e hiperparatiroidismo secundario en un paciente que recibe terapia con cinacalcet o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende administrar a dicho paciente una formulación farmacéutica de cualquiera de los párrafos 1-32.

34. El método del párrafo 33, en donde el paciente tiene una función renal alterada, opcionalmente asociada con la Etapa 1, 2, 3, 4 o 5 de la enfermedad renal crónica.

35. El método del párrafo 33 o 34, en donde el paciente
5 está recibiendo diálisis.

36. El método del párrafo 33 o 34, en donde el paciente no está en diálisis.

37. El método de uno cualquiera de los párrafos 33-36, en donde la cantidad efectiva de 25-hidroxi vitamina D es
10 efectiva para restaurar o mantener el nivel de calcio en suero del paciente a al menos aproximadamente 8.0 mg/dL, opcionalmente en un intervalo de aproximadamente 8.3 mg/dL a aproximadamente 11.6 mg/dL.

38. El método de cualquiera de los párrafos 33-37, en
15 donde la cantidad efectiva de 25-hidroxi vitamina D es eficaz para aumentar de forma segura el nivel sérico de 25-hidroxi vitamina D del paciente hasta al menos 30 ng/mL, opcionalmente en un intervalo de aproximadamente 30 ng/mL a aproximadamente 100 ng/mL.

20 39. El método de uno cualquiera de los párrafos 33-38, en donde la cantidad efectiva de 25-hidroxi vitamina D es efectiva para disminuir el nivel de hormona paratiroidea en suero del paciente, opcionalmente en 30% o más.

40. El método de uno cualquiera de los párrafos 33-39,

en donde la cantidad efectiva de 25-hidroxi vitamina D se administra en una formulación de liberación oral modificada, opcionalmente una formulación de liberación sostenida.

41. El método de cualquiera de los párrafos 33-40, en
5 donde la 25-hidroxi vitamina D se coadministra en una formulación oral que comprende cinacalcet o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

42. El método de uno cualquiera de los párrafos 33-41, en donde la 25-hidroxi vitamina D comprende 25-hidroxi
10 vitamina D₃, 25-hidroxi vitamina D₂, o una combinación de los mismos.

43. El método del párrafo 42, en donde la 25-hidroxi vitamina D comprende 25-hidroxi vitamina D₃.

44. El método de cualquiera de los párrafos 33-43, en
15 donde la 25-hidroxi vitamina D se administra en una dosificación de 1 a 1000 mcg por día.

45. El método de cualquiera de los párrafos 33-44, en donde el cinacalcet o sal farmacéuticamente aceptable del mismo comprende cinacalcet HCl.

20 46. El método de uno cualquiera de los párrafos 33-45, en donde el paciente está recibiendo cinacalcet administrado en una dosificación de 1 mg a 400 mg por día.

47. Un método para tratar el hiperparatiroidismo secundario en la enfermedad renal crónica en un paciente en

diálisis que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto de 25-hidroxi vitamina D por liberación modificada y una dosis efectiva de cinacalcet o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad menor de 360 mg diarios, en el que dicha cantidad efectiva de cinacalcet es una dosis reducida en comparación con la dosis efectiva de cinacalcet en ausencia de dicha administración de 25-hidroxi vitamina D.

48. El método del párrafo 47, que comprende una dosis inicial de cinacalcet en un intervalo de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 25 mg una vez al día.

49. Un método para tratar la hipercalcemia en un paciente con carcinoma paratiroideo, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto 25-hidroxi vitamina D por liberación modificada y una dosis efectiva de cinacalcet o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad inferior a 360 mg diariamente, en el que dicha cantidad efectiva de cinacalcet o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es una dosis reducida en comparación con la dosis efectiva de cinacalcet en ausencia de dicha administración de 25-hidroxi vitamina D.

50. Un método para tratar la hipercalcemia severa en un paciente con hiperparatiroidismo que no puede ser sometido a

paratiroidectomía, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de un compuesto 25-hidroxi vitamina D por liberación modificada y una dosis efectiva de cinacalcet o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad inferior a 360 mg diarios, en donde la cantidad efectiva de cinacalcet o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es una dosis reducida en comparación con la dosis efectiva de cinacalcet en ausencia de dicha administración de 25-hidroxi vitamina D.

10 51. El método del párrafo 49 o 50, que comprende una dosis inicial de cinacalcet en un intervalo de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 25 mg una vez al día.

 52. El método de cualquiera de los párrafos 33-51, en donde la cantidad efectiva de 25-hidroxi vitamina D está en un intervalo de aproximadamente 100 mcg a aproximadamente 300 mcg.

15